

Rec'd PCT/PTO 12 MAY 2005 #2  
PCT/JP 03/14622  
10/534725  
18.11.03

日 本 国 特 許 庁  
JAPAN PATENT OFFICE

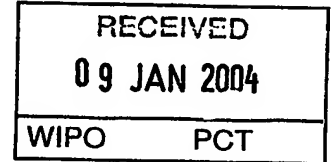
別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

出 願 年 月 日  
Date of Application: 2 0 0 2 年 1 1 月 1 9 日

出 願 番 号  
Application Number: 特 願 2 0 0 2 - 3 3 5 6 6 1  
[ST. 10/C]: [ J P 2 0 0 2 - 3 3 5 6 6 1 ]

出 願 人  
Applicant(s): 武田薬品工業株式会社

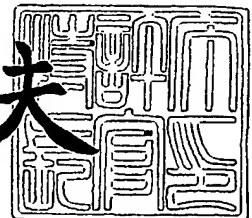


PRIORITY DOCUMENT  
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN  
COMPLIANCE WITH  
RULE 17.1(a) OR (b)

2 0 0 3 年 1 2 月 1 8 日

特許庁長官  
Commissioner,  
Japan Patent Office

今 井 康 夫



出証番号 出証特 2 0 0 3 - 3 1 0 5 0 1 4

【書類名】 特許願

【整理番号】 B02360

【提出日】 平成14年11月19日

【あて先】 特許庁長官殿

【国際特許分類】 C07D209/04

【発明者】

【住所又は居所】 大阪府池田市五月丘 5 丁目 1 番 3 号 武田薬品五月丘寮  
内

【氏名】 阿部 秀範

【発明者】

【住所又は居所】 兵庫県尼崎市南武庫之荘 1 丁目 6 番 1 6 号

【氏名】 松永 伸一郎

【発明者】

【住所又は居所】 兵庫県西宮市宮西町 1 2 番 8 - 5 0 8 号

【氏名】 竹河 志郎

【発明者】

【住所又は居所】 大阪府吹田市津雲台 5 丁目 1 8 番地 D - 7 3 - 3 0 1

【氏名】 渡部 正教

【特許出願人】

【識別番号】 000002934

【氏名又は名称】 武田薬品工業株式会社

【代理人】

【識別番号】 100114041

【弁理士】

【氏名又は名称】 高橋 秀一

【選任した代理人】

【識別番号】 100106323

【弁理士】

【氏名又は名称】 関口 陽

【手数料の表示】

【予納台帳番号】 005142

【納付金額】 21,000円

【提出物件の目録】

【物件名】 明細書 1

【物件名】 要約書 1

【包括委任状番号】 9909276

【包括委任状番号】 0203423

【プルーフの要否】 要

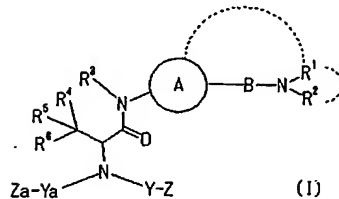
【書類名】 明細書

【発明の名称】 アミン誘導体

### 【特許請求の範囲】

**【請求項1】式**

【化1】



[式中、環Aは置換基を有していてもよい芳香環を示し；

B、YおよびY aは、同一または異なって、結合手または主鎖の原子数1ないし6のスペーサーを示し；

R<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>は、同一または異なって、水素原子、置換基を有していてもよい炭化水素基または置換基を有していてもよい複素環基を示すか、R<sup>1</sup>とR<sup>2</sup>とは隣接する窒素原子とともに置換基を有していてもよい含窒素複素環を形成するか、R<sup>1</sup>は環Aと結合して隣接する窒素原子およびBとともに5ないし7員含窒素複素環を形成し；

R<sup>3</sup>は、水素原子、置換基を有していてもよい炭化水素基または置換基を有していてもよい複素環基を示し；

R<sup>4</sup>およびR<sup>5</sup>は、同一または異なって、水素原子または置換基を有していてもよい炭化水素基を示すか、R<sup>4</sup>とR<sup>5</sup>とは隣接する炭素原子とともに置換基を有していてもよい環を形成し；

R<sup>6</sup>は置換基を有していてもよいインドリル基を示し；

ZおよびZ aは、同一または異なって、水素原子、ハロゲン原子または置換基を有していてもよい環状基を示す。】で表される化合物もしくはその塩またはそのプロドラッグ。

【請求項 2】 R<sup>3</sup>が水素原子または置換基を有していてもよいC<sub>1</sub>–6アルキルである請求項 1 記載の化合物。



【請求項 3】  $R^4$  および  $R^5$  の一方が水素原子であり、他方が置換基を有していてもよい  $C_{1-6}$  アルキルである請求項 1 記載の化合物。

【請求項 4】  $Z$  が置換基を有していてもよい環状基である請求項 1 記載の化合物。

【請求項 5】  $Y_a$  が結合手であり、 $Z_a$  が水素原子である請求項 1 記載の化合物。

【請求項 6】 請求項 1 記載の化合物もしくはその塩またはそのプロドラッグを含有してなる医薬組成物。

【請求項 7】 ソマトスタチン受容体結合阻害剤である請求項 6 記載の組成物。

【請求項 8】 ソマトスタチンサブタイプ 2 受容体結合阻害剤である請求項 7 記載の組成物。

【請求項 9】 ソマトスタチン受容体作動薬である請求項 6 記載の組成物。

【請求項 10】 ソマトスタチンサブタイプ 2 受容体作動薬である請求項 9 記載の組成物。

【請求項 11】 糖尿病または糖尿病合併症の予防・治療薬である請求項 6 記載の組成物。

【請求項 12】 ソマトスタチン受容体結合阻害剤を製造するための、請求項 1 記載の化合物もしくはその塩またはそのプロドラッグの使用。

【請求項 13】 哺乳動物に請求項 1 記載の化合物もしくはその塩またはそのプロドラッグの有効量を投与することを特徴とする、該哺乳動物におけるソマトスタチン受容体結合阻害方法。

【請求項 14】 糖尿病または糖尿病合併症の予防・治療薬を製造するための、請求項 1 記載の化合物もしくはその塩またはそのプロドラッグの使用。

【請求項 15】 哺乳動物に請求項 1 記載の化合物もしくはその塩またはそのプロドラッグの有効量を投与することを特徴とする、該哺乳動物における糖尿病または糖尿病合併症の予防または治療方法。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】

本発明は、新規アミン誘導体に関する。さらに詳しくは、ソマトスタチン受容体結合阻害作用を有し、ソマトスタチンに関与する疾患等の予防・治療に有効な化合物に関する。

### 【0002】

#### 【従来の技術】

ソマトスタチン(somatostatin)は、成長ホルモン抑制因子(somatotropin release inhibiting factor; SRIF)として、1973年に見出された。

また、ソマトスタチンの受容体には現在までに5個のサブタイプが見出されており、それぞれSSTR1、SSTR2、SSTR3、SSTR4およびSSTR5と命名されている(例えば、非特許文献1～3参照)。

ソマトスタチンは生体内において、種々のホルモン、増殖因子、生理活性物質の産生・分泌に対して抑制的に働くことが知られている。ソマトスタチンが抑制的に働くホルモンには、成長ホルモン(GH)、甲状腺刺激ホルモン(TSH)、プロラクチン、インスリン、グルカゴンなどがある。このためソマトスタチンは内分泌系、外分泌系、神経系などにおいて多彩な機能を有し、ソマトスタチンを標的とした医薬品の開発が進められている(例えば、非特許文献1、2参照)。

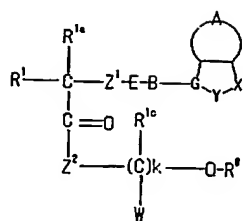
ソマトスタチンに起因する疾患としては、糖尿病などの生活習慣病、中枢神経系疾患、免疫系疾患、ホルモン依存性腫瘍などが挙げられる。ソマトスタチンそのもの、またはその類縁体を医薬品として開発する試みもなされており、例えば、ソマトスタチン受容体作動薬として知られているオクトレオタイド(octreotide)はホルモン性腫瘍の治療薬として市販されている。

### 【0003】

ソマトスタチン受容体アンタゴニストまたはアゴニストとしては、例えば下記化合物が知られている。

#### 1) 式

## 【化2】

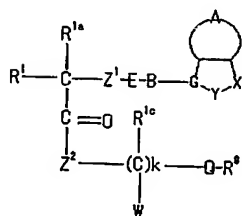


〔式中、 $R^1$ は $C_1$ -10アルキル、アリール、アリール( $C_1$ -6アルキル)等を； $R^{1a}$ は水素原子または $C_1$ -3アルキルを； $Z^1$ は $O$ ,  $CH_2$ 等を； $E$ は $SO_2$ ,  $CO$ 等を； $B$ は4位に結合手を有する1-ピペリジニル等を； $G$ は $N$ ,  $CH$ または $C$ を； $Y$ は $C(O)$ 等を； $X$ は $NR^{11}$

( $R^{11}$ は水素原子、 $C_1$ -8アルキル等を示す) 等を； $A$ 含有環は5-10員縮合アリール、 $O$ ,  $S$ および $N$ から選ばれる1ないし4個のヘテロ原子を有するヘテロアリール基等を； $Z^2$ は $O$ ,  $CH_2$ 等を； $Q$ は $-(CH_2)_x-V-(CH_2)_y-$  ( $x$ および $y$ は独立して0, 1, 2, 3, 4, 5または6を； $V$ は6-12員単環もしくは2環式芳香環等を； $R^8$ は水素原子等を； $R^{1c}$ は水素原子等を； $W$ は水素原子等を； $k$ は0または1を示す〕で表される化合物またはその製薬上許容し得る塩（特許文献1参照）。

## 2) 式

## 【化3】



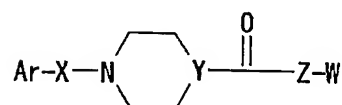
〔式中、 $R^1$ は $C_1$ -10アルキル、アリール、アリール( $C_1$ -6アルキル)等を； $R^{1a}$ は水素原子または $C_1$ -3アルキルを； $Z^1$ は $O$ ,  $CH_2$ 等を； $E$ は $SO_2$ ,  $CO$ 等を； $B$ は4位に結合手を有する1-ピペリジニル等を； $G$ は $N$ ,  $CH$ または $C$ を； $Y$ は $C(O)$ 等を； $X$ は $NR^{11}$

( $R^{11}$ は水素原子、 $C_1$ -8アルキル等を示す) 等を； $A$ 含有環は5-10員縮合アリール、 $O$ ,  $S$ および $N$ から選ばれる1ないし4個のヘテロ原子を有するヘテロアリール基等を； $Z^2$ は $O$ ,  $CH_2$ 等を； $Q$ は $-(CH_2)_x-V-(CH_2)_y-$  ( $x$ および $y$ は独立して0, 1, 2, 3, 4, 5または6を； $V$ は1-4の $N$ および0-2の $O$ または $S$ を含む、飽和、部分飽和ま

たは芳香族C<sub>3</sub>—10単環または2環式環等を；R<sup>8</sup>は水素原子等を；R<sup>1c</sup>は水素原子等を；Wは水素原子等を；kは0または1を示す）で表される化合物またはその製薬上許容し得る塩（特許文献2参照）。

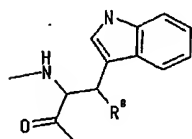
3) 式

【化4】



〔式中、ArはC<sub>6</sub>—10アリールまたはC<sub>1</sub>—9ヘテロアリールを；Xは結合手等を；YはNまたはCHを；Wは-N(R<sub>2</sub>)-CH<sub>2</sub>-Q-CH<sub>2</sub>-N(R<sup>4</sup>)(R<sup>5</sup>)または-N(R<sup>2'</sup>)-CH(R<sup>3</sup>)-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-N(R<sup>4'</sup>)(R<sup>5'</sup>) [R<sup>2</sup>, R<sup>4</sup>およびR<sup>5</sup>は、独立して水素原子、1個以上のハロまたはトリフルオロメチル基で置換されていてもよいC<sub>1</sub>—6アルキル等を；QはC<sub>6</sub>—10アリール等を；R<sup>2'</sup>, R<sup>4'</sup> およびR<sup>5'</sup> は、独立して水素原子、1個以上のハロまたはトリフルオロメチル基で置換されていてもよいC<sub>1</sub>—6アルキル等を；R<sup>3</sup>は、水素原子、1個以上のハロまたはトリフルオロメチル基で置換されていてもよいC<sub>1</sub>—6アルキル等を示す] を；Zは式

【化5】

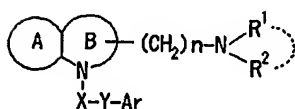


(R<sup>8</sup>は水素原子またはC<sub>1</sub>—6アルキルを示す) 等を示す〕で表される化合物またはその製薬上許容し得る塩（特許文献3参照）。

【0004】

4) 式

【化6】



〔式中、Arは置換基を有していてもよい芳香族基；Xはメチレン、S、SO、SO<sub>2</sub>またはCO；Yは主鎖の原子数が2ないし5のスペーサー；nは1ないし5の整数；

i) R<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>はそれぞれ水素原子または置換基を有していてもよい低級アルキル、

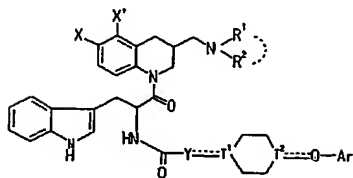
ii) R<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>は一緒になって隣接する窒素原子とともに置換基を有していてもよい含窒素複素環を形成、または

iii) R<sup>1</sup>またはR<sup>2</sup>はB環上の構成原子と結合して-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-N=とともに置換基を有していてもよいスピロ環を形成；

A環は置換基を有していてもよい芳香環；B環はさらにアルキルまたはアシルで置換されていてもよい含窒素4ないし7員非芳香環を示す。ただし、A環が置換基として式-NHCOR<sup>11</sup>（式中、R<sup>11</sup>はアルキル基、アルコキシアルキル基、アルキルチオアルキル基、シクロアルキル基、シクロアルキルアルキル基、アリール基、アリールアルキル基または式-NHR<sup>12</sup>（式中、R<sup>12</sup>はアルキル基、シクロアルキル基、シクロアルキルアルキル基、アリール基またはアリールアルキル基を示す）で表される基を示す）で示される基を有する場合、XはS、SO、SO<sub>2</sub>またはCOを示す。）で表される化合物またはその塩（特許文献4参照）。

5) 式

【化7】



〔式中、XおよびX'は同一または異なって水素原子、フッ素原子、塩素原子または置換基を有していてもよいアミノを、XおよびX'の少なくとも一方はフッ素原子、塩素原子または置換基を有していてもよいアミノを示し；

R<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>は水素原子または置換基を有していてもよいC<sub>1</sub>-6アルキルを示すか、R<sup>1</sup>とR<sup>2</sup>とは隣接する窒素原子とともに置換基を有していてもよい含窒素複素環

を形成し；

YおよびQは同一または異なって結合手または主鎖の原子数1ないし6のスペーサーを示し；

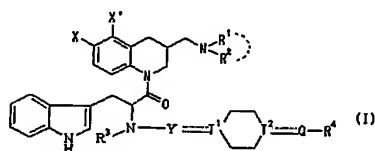
・・・は単結合または二重結合を示し；

T<sup>1</sup>およびT<sup>2</sup>は、それぞれ隣接する・・・が単結合であるとき、同一または異なって、C (R<sup>9</sup>) (R<sup>9</sup>は水素原子、ヒドロキシまたはC<sub>1</sub>–6アルキルを示す) またはNを、隣接する・・・が二重結合であるとき、Cを示し；

Arは置換基を有していてもよい芳香族基、置換基を有していてもよいC<sub>3</sub>–9シクロアルキル基、置換基を有していてもよい3ないし9員飽和複素環基、水素原子またはハロゲン原子を示す。]で表される化合物またはその塩（特許文献5参照）。

6) 式

【化8】



[式中、XおよびX'は同一または異なって水素原子、ハロゲン原子または置換基を有していてもよいアミノを示し；

R<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>は水素原子または置換基を有していてもよいC<sub>1</sub>–6アルキルを示すか、R<sup>1</sup>とR<sup>2</sup>とは隣接する窒素原子とともに置換基を有していてもよい含窒素複素環を形成し；

Qは結合手または主鎖の原子数1ないし6のスペーサーを示し；

Yは結合手または–CH<sub>2</sub>–Y'– (Y'は結合手または主鎖の原子数1ないし5のスペーサーを示す)を示し；

・・・は単結合または二重結合を示し；

T<sup>1</sup>およびT<sup>2</sup>は、それぞれ隣接する・・・が単結合であるとき、同一または異なって、C (R<sup>5</sup>) (R<sup>5</sup>は水素原子、ヒドロキシまたはC<sub>1</sub>–6アルキルを示す) またはNを、隣接する・・・が二重結合であるとき、Cを示し；

R<sup>3</sup>は水素原子、ハロゲン化されていてもよいC<sub>1</sub>-6アルキル、ハロゲン化されていてもよいC<sub>1</sub>-6アルキル-カルボニルまたはハロゲン化されていてもよいC<sub>1</sub>-6アルキルスルホニルを示し；

R<sup>4</sup>は置換基を有していてもよい芳香族基、置換基を有していてもよいC<sub>3</sub>-9シクロアルキル基、置換基を有していてもよい3ないし9員飽和複素環基、水素原子またはハロゲン原子を示す。］で表される化合物またはその塩（特許文献6参照）。

【0005】

【非特許文献1】

エンドクリノロジー (Endocrinology)、136巻、3695-3697頁、1995年

【非特許文献2】

トレンドズ イン ファーマコロジカル サイエンス (Trends in Pharmacological Sciences)、87-94頁、18巻、1997年

【非特許文献3】

ライフ サイエンス (Life Science)、57巻、1249-1265頁、1995年

【特許文献1】

国際公開第W0 98/44921号パンフレット

【特許文献2】

国際公開第W0 98/45285号パンフレット

【特許文献3】

欧州特許出願公開第1086947号明細書

【特許文献4】

国際公開第W0 99/52875号パンフレット

【特許文献5】

国際公開第W0 01/25228号パンフレット

【特許文献6】

国際公開第W0 02/16350号パンフレット

【0006】

## 【発明が解決しようとする課題】

優れたソマトスタチン受容体結合阻害作用等を有し、かつ経口吸収性、体内動態等において、医薬品としての優れた性質を有する化合物の開発が切望されている。

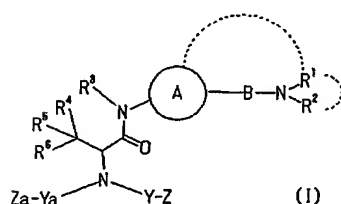
【0007】

## 【課題を解決するための手段】

本発明は、

1) 式

【化9】



[式中、環Aは置換基を有していてもよい芳香環を示し；

B、YおよびYaは、同一または異なって、結合手または主鎖の原子数1ないし6のスペーサーを示し；

R<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>は、同一または異なって、水素原子、置換基を有していてもよい炭化水素基または置換基を有していてもよい複素環基を示すか、R<sup>1</sup>とR<sup>2</sup>とは隣接する窒素原子とともに置換基を有していてもよい含窒素複素環を形成するか、R<sup>1</sup>は環Aと結合して隣接する窒素原子およびBとともに5ないし7員含窒素複素環を形成し；

R<sup>3</sup>は、水素原子、置換基を有していてもよい炭化水素基または置換基を有していてもよい複素環基を示し；

R<sup>4</sup>およびR<sup>5</sup>は、同一または異なって、水素原子または置換基を有していてもよい炭化水素基を示すか、R<sup>4</sup>とR<sup>5</sup>とは隣接する炭素原子とともに置換基を有していてもよい環を形成し；

R<sup>6</sup>は置換基を有していてもよいインドリル基を示し；

ZおよびZaは、同一または異なって、水素原子、ハロゲン原子または置換基を



有していてもよい環状基を示す。] で表される化合物もしくはその塩またはそのプロドラッグ [以下、化合物 (I) と略記することがある] ;

2)  $R^3$  が水素原子または置換基を有していてもよい  $C_{1-6}$  アルキルである化合物 (I) ;

3)  $R^4$  および  $R^5$  の一方が水素原子であり、他方が置換基を有していてもよい  $C_{1-6}$  アルキルである化合物 (I) ;

4) Z が置換基を有していてもよい環状基である化合物 (I) ;

5)  $Y_a$  が結合手であり、 $Z_a$  が水素原子である化合物 (I) ;

6) 化合物 (I) を含有してなる医薬組成物 ;

7) ソマトスタチン受容体結合阻害剤である前記 6) 記載の組成物 ;

8) ソマトスタチンサブタイプ 2 受容体結合阻害剤である前記 7) 記載の組成物 ;

9) ソマトスタチン受容体作動薬である前記 6) 記載の組成物 ;

10) ソマトスタチンサブタイプ 2 受容体作動薬である前記 9) 記載の組成物 ;

11) 糖尿病または糖尿病合併症の予防・治療薬である前記 6) 記載の組成物 ;

12) ソマトスタチン受容体結合阻害剤を製造するための、化合物 (I) の使用 ;

13) 哺乳動物に化合物 (I) の有効量を投与することを特徴とする、該哺乳動物におけるソマトスタチン受容体結合阻害方法 ;

14) 糖尿病または糖尿病合併症の予防・治療薬を製造するための、化合物 (I) の使用 ;

15) 哺乳動物に化合物 (I) の有効量を投与することを特徴とする、該哺乳動物における糖尿病または糖尿病合併症の予防または治療方法 ;

などに関する。

#### 【0008】

以下、式 (I) 中の各記号の定義について詳述する。

環 A で示される「置換基を有していてもよい芳香環」における「芳香環」としては、例えば、芳香族炭化水素、芳香族複素環などが挙げられる。

芳香族炭化水素としては、例えば  $C_{6-14}$  芳香族炭化水素が挙げられる。該芳香

族炭化水素の好適な例としては、ベンゼン、ナフタレン、インデン、フルオレン、アントラセンなどが挙げられる。

芳香族複素環としては、例えば5または6員芳香族複素環、縮合多環式芳香族複素環などが挙げられる。

ここで、「5または6員芳香族複素環」としては、例えば、炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれるヘテロ原子を1ないし4個（好ましくは1ないし3個）含む5または6員芳香族複素環などが挙げられる。該「5または6員芳香族複素環」の好適な例としては、チオフエン、フラン、ピロール、イミダゾール、ピラゾール、チアゾール、イソチアゾール、オキサゾール、イソオキサゾール、ピリジン、ピラジン、ピリミジン、ピリダジン、1,2,4-オキサジアゾール、1,3,4-オキサジアゾール、1,2,4-チアジアゾール、1,3,4-チアジアゾール、フラザン、テトラゾールなどが挙げられる。

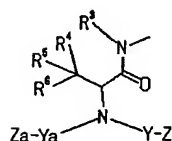
「縮合多環式芳香族複素環」としては、例えば、炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれるヘテロ原子を1ないし4個含む9ないし14員（好ましくは9または10員）の縮合多環式（好ましくは2ないし4環式、さらに好ましくは2または3環式）芳香族複素環などが挙げられる。該「縮合多環式芳香族複素環」の好適な例としては、ベンゾフラン、ベンゾチオフエン、ベンズイミダゾール、ベンズオキサゾール、ベンゾチアゾール、ベンズイソチアゾール、ナフト[2,3-b]チオフエン、イソキノリン、キノリン、インドール、キノキサリン、フェナントリジン、フェノチアジン、フェノキサジン、フタラジン、ナフチリジン、キナゾリン、シンノリン、カルバゾール、 $\beta$ -カルボリン、アクリジン、フェナジンなどが挙げられる。

環Aで示される「置換基を有していてもよい芳香環」における「芳香環」は、好ましくは、 $C_6$ - $14$ 芳香族炭化水素または5または6員芳香族複素環である。なかでも、ベンゼンが好ましい。

【0009】

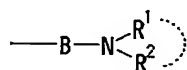
環Aは、式

## 【化10】



[式中の記号は前記と同意義を示す] で示される基、および式

## 【化11】



[式中の記号は前記と同意義を示す] で示される基以外に、置換基を有していてもよい。このような「置換基」としては、例えばハロゲン原子(例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素)、ニトロ、シアノ、ヒドロキシ、置換基を有していてもよい炭化水素基、ハロゲン化されていてもよい $C_1-6$ アルコキシ、ハロゲン化されていてもよい $C_1-6$ アルキルチオ、置換基を有していてもよい $C_6-14$ アリールオキシ、置換基を有していてもよい $C_7-19$ アラルキルオキシ、アミノ、モノーもしくはジ- $C_1-6$ アルキルアミノ(例、メチルアミノ、エチルアミノ、プロピルアミノ、イソプロピルアミノ、ブチルアミノ、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ、ジブチルアミノ、ジブチルアミノ、エチルメチルアミノ)、置換基を有していてもよい5ないし7員の複素環基、アシル、アシルアミノ、アシルオキシなどが挙げられる。

## 【0010】

ここで、「置換基を有していてもよい炭化水素基」における「炭化水素基」としては、例えば、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、アリール、アラルキルなどが挙げられる。このうち、以下のような炭素数1ないし19個の炭化水素基などが好ましい。

- a)  $C_1-6$ アルキル(例、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、ヘキシル)；
- b)  $C_2-6$ アルケニル(例、ビニル、アリル、イソプロペニル、2-ブテニル)；

- c) C<sub>2</sub>-6アルキニル(例、エチニル、プロパルギル、2-ブチニル)；
- d) ベンゼン環と縮合していてもよいC<sub>3</sub>-8シクロアルキル(例、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチル、ジヒドロインデニル)；
- e) ベンゼン環と縮合していてもよいC<sub>3</sub>-8シクロアルケニル(例、シクロプロペニル、シクロブテニル、シクロペンテニル、シクロヘキセニル、シクロヘプテニル、シクロオクテニル)；
- f) C<sub>6</sub>-14アリール(例、フェニル、1-ナフチル、2-ナフチル、2-インデニル、2-アンスリル)、好ましくはフェニル；
- g) C<sub>7</sub>-19アラルキル(例、ベンジル、フェネチル、ジフェニルメチル、トリフェニルメチル、1-ナフチルメチル、2-ナフチルメチル、2,2-ジフェニルエチル、3-フェニルプロピル、4-フェニルブチル、5-フェニルペンチル)、好ましくはベンジル。

#### 【0011】

「置換基を有していてもよい炭化水素基」における「置換基」としては、例えば、ハロゲン原子(例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素)、C<sub>1</sub>-3アルキレンジオキシ(例、メチレンジオキシ、エチレンジオキシ)、ニトロ、シアノ、ハロゲン化されていてもよいC<sub>1</sub>-6アルコキシ、ハロゲン化されていてもよいC<sub>1</sub>-6アルキルチオ、ヒドロキシ、アミノ、モノ-もしくはジ-C<sub>1</sub>-6アルキルアミノ(例、メチルアミノ、エチルアミノ、プロピルアミノ、イソプロピルアミノ、ブチルアミノ、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ、ジプロピルアミノ、ジブチルアミノ、エチルメチルアミノ)、置換基を有していてもよい5ないし7員の複素環基、ホルミル、カルボキシ、カルバモイル、チオカルバモイル、ハロゲン化されていてもよいC<sub>1</sub>-6アルキル-カルボニル、C<sub>1</sub>-6アルコキシ-カルボニル、C<sub>6</sub>-14アリール-カルボニル(例、ベンゾイル、1-ナフトイル、2-ナフトイル)、置換基を有していてもよい複素環カルボニル、C<sub>6</sub>-14アリールオキシ-カルボニル(例、フェニルオキシカルボニル、1-ナフチルオキシカルボニル、2-ナフチルオキシカルボニル)、C<sub>7</sub>-19アラルキルオキシ-カルボニル(例、ベンジルオキシカルボニル、フェネチルオキシカルボニル、ジフェニルメチルオキシカルボニル、トリフェ

ニルメチルオキシカルボニル、1-ナフチルメチルオキシカルボニル、2-ナフチルメチルオキシカルボニル、2,2-ジフェニルエチルオキシカルボニル、3-フェニルプロピルオキシカルボニル、4-フェニルブチルオキシカルボニル、5-フェニルペンチルオキシカルボニル)、モノーもしくはジ-C<sub>1</sub>-6アルキル-カルバモイル(例、メチルカルバモイル、エチルカルバモイル、ジメチルカルバモイル、ジエチルカルバモイル、エチルメチルカルバモイル)、C<sub>6</sub>-14アリール-カルバモイル(例、フェニルカルバモイル)、置換基を有していてもよい複素環カルバモイル、ハロゲン化されていてもよいC<sub>1</sub>-6アルキルスルホニル、C<sub>6</sub>-14アリールスルホニル(例、フェニルスルホニル、1-ナフチルスルホニル、2-ナフチルスルホニル)、ホルミルアミノ、ハロゲン化されていてもよいC<sub>1</sub>-6アルキル-カルボキサミド、C<sub>6</sub>-14アリール-カルボキサミド(例、フェニルカルボキサミド、ナフチルカルボキサミド)、C<sub>1</sub>-6アルコキシ-カルボキサミド(例、メトキシカルボキサミド、エトキシカルボキサミド、プロポキシカルボキサミド、ブトキシカルボキサミド)、C<sub>1</sub>-6アルキルスルホニルアミノ(例、メチルスルホニルアミノ、エチルスルホニルアミノ)、C<sub>1</sub>-6アルキル-カルボニルオキシ(例、アセトキシ、プロパノイルオキシ)、C<sub>6</sub>-14アリール-カルボニルオキシ(例、ベンゾイルオキシ、1-ナフトイルオキシ、2-ナフトイルオキシ)、C<sub>1</sub>-6アルコキシ-カルボニルオキシ(例、メトキシカルボニルオキシ、エトキシカルボニルオキシ、プロポキシカルボニルオキシ、ブトキシカルボニルオキシ)、モノーもしくはジ-C<sub>1</sub>-6アルキル-カルバモイルオキシ(例、メチルカルバモイルオキシ、エチルカルバモイルオキシ、ジメチルカルバモイルオキシ、ジエチルカルバモイルオキシ)、C<sub>6</sub>-14アリール-カルバモイルオキシ(例、フェニルカルバモイルオキシ、ナフチルカルバモイルオキシ)、5ないし6員複素環カルボニルオキシ(例、ニコチノイルオキシ)、C<sub>6</sub>-14アリールオキシ(例、フェノキシ、ナフトキシ)などが挙げられる。置換基の数は、例えば1ないし5個、好ましくは1ないし3個である。置換基数が2個以上の場合、各置換基は同一であっても異なってもよい。

#### 【0012】

前記「ハロゲン化されていてもよいC<sub>1</sub>-6アルコキシ」としては、例えば、1

ないし5個、好ましくは1ないし3個のハロゲン原子(例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素)を有していてもよいC<sub>1</sub>–6アルコキシ(例、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシ、ペンチルオキシ)などが挙げられる。具体例としては、メトキシ、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ、エトキシ、2,2,2-トリフルオロエトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、4,4,4-トリフルオロブトキシ、イソブトキシ、sec-ブトキシ、ペンチルオキシ、ヘキシルオキシなどが挙げられる。

前記「ハロゲン化されていてもよいC<sub>1</sub>–6アルキルチオ」としては、例えば、1ないし5個、好ましくは1ないし3個のハロゲン原子(例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素)を有していてもよいC<sub>1</sub>–6アルキルチオ(例、メチルチオ、エチルチオ、プロピルチオ、イソプロピルチオ、ブチルチオ、sec-ブチルチオ、tert-ブチルチオ)などが挙げられる。具体例としては、メチルチオ、ジフルオロメチルチオ、トリフルオロメチルチオ、エチルチオ、プロピルチオ、イソプロピルチオ、ブチルチオ、4,4,4-トリフルオロブチルチオ、ペンチルチオ、ヘキシルチオなどが挙げられる。

### 【0013】

前記「置換基を有していてもよい5ないし7員の複素環基」における「5ないし7員の複素環基」としては、例えば炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれる1ないし4個のヘテロ原子を含む5ないし7員の複素環基などが挙げられる。

該5ないし7員の複素環基の好適な例としては、1-,2-または3-ピロリジニル; 1-,2-,4-または5-イミダゾリジニル; 2-または4-イミダゾリニル; 2-,3-または4-ピラゾリジニル; 1-,2-,3-または4-ピペリジニル; 1-または2-ピペラジニル; モルホリニル; チオモルホリニルなどの5ないし7員の非芳香族複素環基; および

2-または3-チエニル; 2-または3-フリル; 1-,2-または3-ピロリル; 1-,2-または4-イミダゾリル; 2-,4-または5-チアゾリル; 2-,4-または5-オキサゾリル; 3-イソチアゾリル; 3-イソオキサゾリル; 2-,3-または4-ピリジル; 1-,3-または4-ピラゾリル; 2-ピラジニル; 2-,4-または5-ピリミ

ジニル； 3-または4-ピリダジニル； 1,2,4-オキサジアゾール-5-イル； 1,2,4-オキサジアゾール-3-イル； 1,2,4-チアジアゾール-5-イル； 1,2,4-チアジアゾール-3-イル； 1,2,3-トリアゾリル-1-イル； 1,2,3-トリアゾリル-4-イル； 1,2,4-トリアゾリル-1-イル； 1,2,4-トリアゾリル-3-イル； 1-または5-テトラゾリルなどの5ないし7員の芳香族複素環基が挙げられる。

#### 【0014】

前記「ハロゲン化されていてもよいC<sub>1</sub>-6アルキル-カルボニル」としては、例えば、1ないし5個、好ましくは1ないし3個のハロゲン原子(例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素)を有していてもよいC<sub>1</sub>-6アルキル-カルボニル(例、アセチル、プロパノイル、ブタノイル、ペンタノイル、ヘキサノイル)などが挙げられる。具体例としては、アセチル、モノクロロアセチル、トリフルオロアセチル、トリクロロアセチル、プロパノイル、ブタノイル、ペンタノイル、ヘキサノイルなどが挙げられる。

前記「C<sub>1</sub>-6アルコキシ-カルボニル」としては、例えばメトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、tert-ブトキシカルボニルなどが挙げられる。

前記「置換基を有していてもよい複素環カルボニル」における「複素環カルボニル」としては、例えば、ニコチノイル、イソニコチノイル、2-テノイル、3-テノイル、2-フロイル、3-フロイル、モルホリノカルボニル、ピペリジノカルボニル、ピロリジン-1-イルカルボニル、インドリルカルボニルなどが挙げられる。

前記「置換基を有していてもよい複素環カルバモイル」における「複素環カルバモイル」としては、例えば、モルホリノカルバモイル、ピペリジノカルバモイル、2-ピリジルカルバモイル、3-ピリジルカルバモイル、4-ピリジルカルバモイル、2-チエニルカルバモイル、3-チエニルカルバモイル、インドリルカルバモイルなどが挙げられる。

前記「ハロゲン化されていてもよいC<sub>1</sub>-6アルキルスルホニル」としては、例えば、1ないし5個、好ましくは1ないし3個のハロゲン原子(例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素)を有していてもよいC<sub>1</sub>-6アルキルスルホニル(例、メチルスルホ

ニル、エチルスルホニル、プロピルスルホニル、イソプロピルスルホニル、ブチルスルホニル、sec-ブチルスルホニル、tert-ブチルスルホニル)などが挙げられる。具体例としては、メチルスルホニル、ジフルオロメチルスルホニル、トリフルオロメチルスルホニル、エチルスルホニル、プロピルスルホニル、イソプロピルスルホニル、ブチルスルホニル、4,4,4-トリフルオロブチルスルホニル、ペンチルスルホニル、ヘキシルスルホニルなどが挙げられる。

前記「ハロゲン化されていてもよいC<sub>1</sub>-6アルキル-カルボキサミド」としては、例えば、1ないし5個、好ましくは1ないし3個のハロゲン原子(例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素)を有していてもよいC<sub>1</sub>-6アルキル-カルボキサミド(例、アセトアミド、プロパンアミド、ブタンアミド)などが挙げられる。具体例としては、アセトアミド、トリフルオロアセトアミド、プロパンアミド、ブタンアミドなどが挙げられる。

#### 【0015】

前記「置換基を有していてもよい5ないし7員の複素環基」、「置換基を有していてもよい複素環カルボニル」および「置換基を有していてもよい複素環カルバモイル」における置換基としては、例えば、ハロゲン原子(例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素)、C<sub>1</sub>-3アルキレンジオキシ(例、メチレンジオキシ、エチレンジオキシ)、ニトロ、シアノ、ハロゲン化されていてもよいC<sub>1</sub>-6アルキル、ハロゲン化されていてもよいC<sub>3</sub>-6シクロアルキル、ハロゲン化されていてもよいC<sub>1</sub>-6アルコキシ、ハロゲン化されていてもよいC<sub>1</sub>-6アルキルチオ、ヒドロキシ、アミノ、モノ-もしくはジ-C<sub>1</sub>-6アルキルアミノ(例、メチルアミノ、エチルアミノ、プロピルアミノ、イソプロピルアミノ、ブチルアミノ、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ、ジプロピルアミノ、ジブチルアミノ、エチルメチルアミノ)、ホルミル、カルボキシ、カルバモイル、チオカルバモイル、ハロゲン化されていてもよいC<sub>1</sub>-6アルキル-カルボニル、C<sub>1</sub>-6アルコキシ-カルボニル、モノ-もしくはジ-C<sub>1</sub>-6アルキル-カルバモイル(例、メチルカルバモイル、エチルカルバモイル、ジメチルカルバモイル、ジエチルカルバモイル、エチルメチルカルバモイル)、ハロゲン化されていてもよいC<sub>1</sub>-6アルキルスルホニル、スルファモイル、ホルミルアミノ、ハロゲン化されていてもよいC<sub>1</sub>-6アルキル-



カルボキサミド、 $C_1-6$ アルコキシカルボキサミド(例、メトキシカルボキサミド、エトキシカルボキサミド、プロポキシカルボキサミド、ブトキシカルボキサミド)、 $C_1-6$ アルキルスルホニルアミノ(例、メチルスルホニルアミノ、エチルスルホニルアミノ)、 $C_1-6$ アルキルカルボニルオキシ(例、アセトキシ、プロパノイルオキシ)、 $C_1-6$ アルコキシカルボニルオキシ(例、メトキシカルボニルオキシ、エトキシカルボニルオキシ、プロポキシカルボニルオキシ、ブトキシカルボニルオキシ)、モノーもしくはジ- $C_1-6$ アルキルカルバモイルオキシ(例、メチルカルバモイルオキシ、エチルカルバモイルオキシ、ジメチルカルバモイルオキシ、ジエチルカルバモイルオキシ)、5または6員芳香族複素環基(例、テトラゾリル)などが挙げられる。置換基の数は、例えば1ないし3個である。置換基数が2個以上の場合、各置換基は同一であっても異なってもよい。

#### 【0016】

ここで、前記「ハロゲン化されていてもよい $C_1-6$ アルキル」としては、例えば、1ないし5個、好ましくは1ないし3個のハロゲン原子(例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素)を有していてもよい $C_1-6$ アルキル(例、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、ヘキシル)が挙げられる。具体例としては、メチル、クロロメチル、ジフルオロメチル、トリクロロメチル、トリフルオロメチル、エチル、2-ブロモエチル、2,2,2-トリフルオロエチル、ペンタフルオロエチル、プロピル、3,3,3-トリフルオロプロピル、イソプロピル、ブチル、4,4,4-トリフルオロブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、5,5,5-トリフルオロペンチル、ヘキシル、6,6,6-トリフルオロヘキシルなどが挙げられる。

前記「ハロゲン化されていてもよい $C_3-6$ シクロアルキル」としては、例えば、1ないし5個、好ましくは1ないし3個のハロゲン原子(例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素)を有していてもよい $C_3-6$ シクロアルキル(例、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル)などが挙げられる。具体例としては、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、4,4-ジクロロシクロヘキシル、2,2,3,3-テトラフルオロシクロペンチル、4-クロロ

シクロヘキシルなどが挙げられる。

「ハロゲン化されていてもよいC<sub>1</sub>–6アルコキシ」、「ハロゲン化されていてもよいC<sub>1</sub>–6アルキルチオ」、「ハロゲン化されていてもよいC<sub>1</sub>–6アルキルカルボニル」、「C<sub>1</sub>–6アルコキシカルボニル」、「ハロゲン化されていてもよいC<sub>1</sub>–6アルキルスルホニル」および「ハロゲン化されていてもよいC<sub>1</sub>–6アルキルカルボキサミド」としては、それぞれ前記「置換基を有していてもよい炭化水素基」における「置換基」として例示したものが挙げられる。

#### 【0017】

環Aにおける「置換基」である「ハロゲン化されていてもよいC<sub>1</sub>–6アルコキシ」、「ハロゲン化されていてもよいC<sub>1</sub>–6アルキルチオ」および「置換基を有していてもよい5ないし7員の複素環基」としては、それぞれ前記「置換基を有していてもよい炭化水素基」における「置換基」として例示したものが挙げられる。

#### 【0018】

環Aにおける「置換基」である「置換基を有していてもよいC<sub>6</sub>–14アリールオキシ」における「C<sub>6</sub>–14アリールオキシ」としては、例えば、フェニルオキシ、1-ナフチルオキシ、2-ナフチルオキシなどが挙げられる。

環Aにおける「置換基」である「置換基を有していてもよいC<sub>7</sub>–19アラルキルオキシ」における「C<sub>7</sub>–19アラルキルオキシ」としては、例えば、ベンジルオキシ、フェネチルオキシ、ジフェニルメチルオキシ、トリフェニルメチルオキシ、1-ナフチルメチルオキシ、2-ナフチルメチルオキシ、2,2-ジフェニルエチルオキシ、3-フェニルプロピルオキシ、4-フェニルブチルオキシ、5-フェニルペンチルオキシなどが挙げられる。

前記「置換基を有していてもよいC<sub>6</sub>–14アリールオキシ」および「置換基を有していてもよいC<sub>7</sub>–19アラルキルオキシ」における置換基としては、前記「置換基を有していてもよい5ないし7員の複素環基」における置換基として例示したものが挙げられる。置換基の数は、例えば1ないし3個である。置換基数が2個以上の場合、各置換基は同一であっても異なってもよい。

#### 【0019】

環Aにおける「置換基」である「アシル」としては、例えば、式： $-CO-R^7$ 、 $-CO-OR^7$ 、 $-CO-NR^7R^8$ 、 $-CS-NR^7R^8$ 、 $-SO_2-R^7a$ 、 $-SO-R^7a$ 、 $-SO_2-NR^7R^8$ 〔式中、 $R^7$ は(i)水素原子、(ii)置換基を有していてもよい炭化水素基、または(iii)置換基を有していてもよい複素環基を； $R^7a$ は(i)置換基を有していてもよい炭化水素基、または(ii)置換基を有していてもよい複素環基を； $R^8$ は水素原子または $C_1-6$ アルキルを示し； $R^7$ と $R^8$ とは隣接する窒素原子とともに置換基を有していてもよい含窒素複素環を形成していてもよい〕で表されるアシルなどが挙げられる。

### 【0020】

$R^7$ または $R^7a$ で示される「置換基を有していてもよい炭化水素基」としては、環Aにおける「置換基」として例示したものが挙げられる。

$R^7$ または $R^7a$ で示される「置換基を有していてもよい複素環基」における「複素環基」としては、例えば炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれる1ないし4個のヘテロ原子をそれぞれ含む4ないし14員の単環、2環または3環式の(i)芳香族複素環基、(ii)非芳香族複素環基、(iii)7ないし10員複素架橋環基などが挙げられる。

ここで、「芳香族複素環基」としては、例えば、炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれる1ないし4個のヘテロ原子を含む4ないし14員（好ましくは4ないし10員）の芳香族複素環基などが挙げられる。該「芳香族複素環基」の好適な例としては、チエニル、フリル、ピロリル、イミダゾリル、ピラゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、ピリジル、ピラジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、1,2,4-オキサジアゾリル、1,3,4-オキサジアゾリル、1,2,4-チアジアゾリル、1,3,4-チアジアゾリル、フラザニル、ベンゾチオフェニル、ベンゾフラニル、ベンズイミダゾリル、ベンズオキサゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンズイソチアゾール、ナフト[2,3-b]チオフェニル、フェノキサチイニル、インドリル、イソインドリル、1H-インダゾリル、プリニル、4H-キノリジニル、イソキノリニル、キノリニル、フトラジニル、ナフチリジニル、キノキサリニル、キナゾリニル、シンノリニル、カルバゾリル、 $\beta$ -カルボリニル、フェナントリジニル、アクリジニル、フェナジンフ

エノチアジニル、フェノキサジニル、フタルイミドなどが挙げられる。

#### 【0021】

「非芳香族複素環基」としては、例えば、炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれる1ないし4個のヘテロ原子を含む4ないし14員（好ましくは4ないし10員）の非芳香族複素環基などが挙げられる。該「非芳香族複素環基」の好適な例としては、アゼチジニル、テトラヒドロチオフェニル、テトラヒドロフラニル、ピロリニル、ピロリジニル、イミダゾリニル、イミダゾリジニル、オキサゾリニル、オキサゾリジニル、ピラゾリニル、ピラゾリジニル、チアゾリニル、チアゾリジニル、テトラヒドロチアゾリル、テトラヒドロイソチアゾリル、テトラヒドロオキサゾリル、テトラヒドロイソオキサゾリル、ピペリジニル、ピペラジニル、テトラヒドロピリジニル、ジヒドロピリジニル、テトラヒドロピリミジニル、テトラヒドロピリダジニル、アゼパニル、モルホリニル、チオモルホリニル、ジアゼパニルなどの単環式非芳香族複素環基；

ジヒドロベンゾフラニル、ジヒドロベンズイミダゾリル、ジヒドロベンズオキサゾリル、ジヒドロベンズチアゾリル、ジヒドロベンズイソチアゾリル、ジヒドロナフト[2,3-b]チオフェニル、テトラヒドロイソキノリニル、テトラヒドロキノリニル、インドリニル、イソインドリニル、テトラヒドロチエノ[2,3-c]ピリジニル、テトラヒドロベンズアゼピニル、テトラヒドロキノキサリニル、テトラヒドロフェナントリジニル、ヘキサヒドロフェノチアジニル、ヘキサヒドロフェノキサジニル、テトラヒドロフラジニル、テトラヒドロナフチリジニル、テトラヒドロキナゾリニル、テトラヒドロシンノリニル、テトラヒドロカルバゾリル、テトラヒドロ-β-カルボリニル、テトラヒドロアクリジニル、テトラヒドロフェナジニル、テトラヒドロチオキサンテニル、オクタヒドロイソキノリニルなどの縮合多環式（好ましくは2または3環式）非芳香族複素環基が挙げられる。

「7ないし10員複素架橋環基」の好適な例としては、キヌクリジニル、7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタニルなどが挙げられる。

#### 【0022】

該「置換基を有していてもよい複素環基」における「置換基」としては、前記「置換基を有していてもよい5ないし7員の複素環基」における置換基として例示

したものが挙げられる。置換基の数は、例えば1ないし3個である。置換基数が2個以上の場合、各置換基は同一であっても異なっているもよい。

R<sup>8</sup>で示される「C<sub>1</sub>–6アルキル」としては、例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、ヘキシルなどが挙げられる。

R<sup>7</sup>とR<sup>8</sup>とが隣接する窒素原子とともに形成する「置換基を有しているもよい含窒素複素環」における「含窒素複素環」としては、例えば、炭素原子以外に少なくとも1個の窒素原子を含み、窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれる1ないし3個のヘテロ原子をさらに含んでいてもよい3ないし8員含窒素複素環が挙げられる。具体例としては、アジリジン、アゼチジン、モルホリン、チオモルホリン、ピペリジン、ピペラジン、ピロリジン、アゼパン、アゾカン、ヘキサヒドロピリミジン、1,4-ジアゼパン；およびこれらの不飽和環状アミン(例、1,2,5,6-テトラヒドロピリジンなど)などが挙げられる。なかでもモルホリン、ピペリジン、ピペラジン、ピロリジンなどが好ましい。

「置換基を有しているもよい含窒素複素環」における「置換基」としては、前記「置換基を有しているもよい5ないし7員の複素環基」における「置換基」として例示したものが用いられる。置換基の数は、例えば1ないし3個である。また、置換基数が2個以上の場合、各置換基は同一であっても異なっているもよい。

### 【0023】

該「アシル」は、好ましくは、ホルミル、カルボキシ、カルバモイル、ハロゲン化されていてもよいC<sub>1</sub>–6アルキル–カルボニル(例、アセチル)、C<sub>1</sub>–6アルコキシ–カルボニル(例、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、tert-ブトキシカルボニル)、置換基を有しているもよいC<sub>6</sub>–14アリール–カルボニル(例、ベンゾイル、1-ナフトイル、2-ナフトイル)、置換基を有しているもよいC<sub>6</sub>–14アリールオキシ–カルボニル(例、フェノキシカルボニル)、置換基を有しているもよいC<sub>7</sub>–19アラルキルオキシ–カルボニル(例、ベンジルオキシカルボニル、フェネチルオキシカルボニル)、置換基を有しているもよい5ないし6員複素環カルボニル(例、ニコチノイル、イソニコチノイル、2-テノイル、3-テノイル、2-フロイル、3-フロイル、モルホリノカ

ルボニル、ピペリジノカルボニル、ピロリジン-1-イルカルボニル)、モノ-もしくはジ-C<sub>1</sub>-6アルキル-カルバモイル(例、メチルカルバモイル、エチルカルバモイル、ジメチルカルバモイル、ジエチルカルバモイル、エチルメチルカルバモイル)、置換基を有していてもよいC<sub>6</sub>-14アリール-カルバモイル(例、フェニルカルバモイル、1-ナフチルカルバモイル、2-ナフチルカルバモイル)、置換基を有していてもよい5ないし6員複素環カルバモイル(例、2-ピリジルカルバモイル、3-ピリジルカルバモイル、4-ピリジルカルバモイル、2-チエニルカルバモイル、3-チエニルカルバモイル)、ハロゲン化されていてもよいC<sub>1</sub>-6アルキルスルホニル(例、メチルスルホニル)、置換基を有していてもよいC<sub>6</sub>-14アリールスルホニル、スルファモイルなどである。なかでも、ハロゲン化されていてもよいC<sub>1</sub>-6アルキル-カルボニル、C<sub>1</sub>-6アルコキシ-カルボニル、置換基を有していてもよいC<sub>6</sub>-14アリール-カルボニル、置換基を有していてもよいC<sub>6</sub>-14アリールスルホニル(例、ベンゼンスルホニル、1-ナフタレンスルホニル、2-ナフタレンスルホニル)などが好ましい。

#### 【0024】

ここで、「置換基を有していてもよいC<sub>6</sub>-14アリール-カルボニル」、「置換基を有していてもよいC<sub>6</sub>-14アリールオキシ-カルボニル」、「置換基を有していてもよいC<sub>7</sub>-19アラルキルオキシ-カルボニル」、「置換基を有していてもよい5ないし6員複素環カルボニル」、「置換基を有していてもよいC<sub>6</sub>-14アリール-カルバモイル」、「置換基を有していてもよい5ないし6員複素環カルバモイル」および「置換基を有していてもよいC<sub>6</sub>-14アリールスルホニル」における「置換基」としては、前記「置換基を有していてもよい5ないし7員の複素環基」における「置換基」として例示したものが用いられる。置換基の数は、例えば1ないし3個である。また、置換基数が2個以上の場合、各置換基は同一であっても異なっているもよい。

#### 【0025】

環Aにおける「置換基」である「アシルアミノ」としては、例えば、前記「アシル」でモノ-もしくはジ-置換されたアミノが挙げられる。該「アシルアミノ」は、好ましくは、式： $-NR^9-COR^{10}$ 、 $-NR^9-COOR^{10a}$ 、 $-NR^9-SO_2R^{10a}$ 、-

NR<sup>9</sup>-CONR<sup>10</sup>R<sup>10b</sup> [式中、R<sup>9</sup>は水素原子またはC<sub>1</sub>-6アルキルを；R<sup>10</sup>は前記R<sup>7</sup>と同意義を；R<sup>10a</sup>は前記R<sup>7a</sup>と同意義を；R<sup>10b</sup>はR<sup>8</sup>と同意義を示す] で表されるアシルアミノなどである。

R<sup>9</sup>で示される「C<sub>1</sub>-6アルキル」としては、前記R<sup>8</sup>で示される「C<sub>1</sub>-6アルキル」と同様のものが挙げられる。

該「アシルアミノ」の好適な例としては、ホルミルアミノ、ハロゲン化されていてもよいC<sub>1</sub>-6アルキル-カルボキサミド（例、アセチルアミノ）、置換基を有していてもよいC<sub>6</sub>-14アリール-カルボキサミド（例、フェニルカルボキサミド、ナフチルカルボキサミド）、ハロゲン化されていてもよいC<sub>1</sub>-6アルコキシ-カルボキサミド（例、メトキシカルボキサミド、エトキシカルボキサミド、プロポキシカルボキサミド、ブトキシカルボキサミド）、ハロゲン化されていてもよいC<sub>1</sub>-6アルキルスルホニルアミノ（例、メチルスルホニルアミノ、エチルスルホニルアミノ）などが挙げられる。

ここで、「置換基を有していてもよいC<sub>6</sub>-14アリール-カルボキサミド」における「置換基」としては、前記「置換基を有していてもよい5ないし7員の複素環基」における「置換基」として例示したものが用いられる。置換基の数は、例えば1ないし3個である。また、置換基数が2個以上の場合、各置換基は同一であっても異なってもよい。

#### 【0026】

環Aにおける「置換基」である「アシルオキシ」としては、例えば、前記「アシル」で置換されたヒドロキシが挙げられる。該「アシルオキシ」は、好ましくは、式：-O-COR<sup>11</sup>、-O-COOR<sup>11</sup>、-O-CONHR<sup>11</sup> [式中、R<sup>11</sup>は前記R<sup>7</sup>と同意義を示す] で表されるアシルオキシなどである。

該「アシルオキシ」の好適な例としては、C<sub>1</sub>-6アルキル-カルボニルオキシ（例、アセトキシ、プロパノイルオキシ、イソブタノイルオキシ、ピバロイルオキシ）、置換基を有していてもよいC<sub>6</sub>-14アリール-カルボニルオキシ（例、ベンゾイルオキシ、1-ナフトイルオキシ、2-ナフトイルオキシ）、ハロゲン化されていてもよいC<sub>1</sub>-6アルコキシ-カルボニルオキシ（例、メトキシカルボニルオキシ、トリフルオロメトキシカルボニルオキシ、エトキシカルボニルオキシ、プロ

ポキシカルボニルオキシ、ブトキシカルボニルオキシ)、モノーもしくはジ- $C_{1-6}$ アルキル-カルバモイルオキシ(例、メチルカルバモイルオキシ、エチルカルバモイルオキシ、ジメチルカルバモイルオキシ、ジエチルカルバモイルオキシ)、置換基を有していてもよい $C_6-14$ アリール-カルバモイルオキシ(例、フェニルカルバモイルオキシ、ナフチルカルバモイルオキシ)、ニコチノイルオキシなどが挙げられる。

ここで、「置換基を有していてもよい $C_6-14$ アリール-カルボニルオキシ」、「置換基を有していてもよい $C_6-14$ アリール-カルバモイルオキシ」における「置換基」としては、前記「置換基を有していてもよい5ないし7員の複素環基」における「置換基」として例示したものが用いられる。置換基の数は、例えば1ないし3個である。また、置換基数が2個以上の場合、各置換基は同一であっても異なっているもよい。

#### 【0027】

環Aにおける置換基は、好ましくはハロゲン原子、ニトロ、シアノ、ヒドロキシ、ハロゲン化されていてもよい $C_1-6$ アルキル、置換基(好ましくはハロゲン原子、ヒドロキシ、ハロゲン化されていてもよい $C_1-6$ アルキル、ハロゲン化されていてもよい $C_1-6$ アルコキシ、ハロゲン化されていてもよい $C_1-6$ アルキル-カルボニルなど)を有していてもよい $C_6-14$ アリール、ハロゲン化されていてもよい $C_1-6$ アルコキシ、ハロゲン化されていてもよい $C_1-6$ アルキルチオ、アミノ、モノーもしくはジ- $C_1-6$ アルキルアミノ、ハロゲン化されていてもよい $C_1-6$ アルキル-カルボキサミド、カルバモイル、ハロゲン化されていてもよい $C_1-6$ アルキル-カルボニル、ハロゲン化されていてもよい $C_1-6$ アルキル-スルホニルなどである。

#### 【0028】

環Aは、好ましくはハロゲン原子、ニトロ、シアノ、ヒドロキシ、ハロゲン化されていてもよい $C_1-6$ アルキル、置換基(好ましくはハロゲン原子、ヒドロキシ、ハロゲン化されていてもよい $C_1-6$ アルキル、ハロゲン化されていてもよい $C_1-6$ アルコキシ、ハロゲン化されていてもよい $C_1-6$ アルキル-カルボニルなど)を有していてもよい $C_6-14$ アリール、ハロゲン化されていてもよい $C_1-6$ アル



コキシ、ハロゲン化されていてもよい $C_1-6$ アルキルチオ、アミノ、モノーもしくはジ- $C_1-6$ アルキルアミノ、ハロゲン化されていてもよい $C_1-6$ アルキルカルボキサミド、カルバモイル、ハロゲン化されていてもよい $C_1-6$ アルキルカルボニル、ハロゲン化されていてもよい $C_1-6$ アルキルスルホニルなどから選ばれる1ないし3個の置換基をそれぞれ有していてもよい $C_6-14$ 芳香族炭化水素または5または6員芳香族複素環（好ましくはベンゼン）である。

#### 【0029】

B、YおよびY aで示される「主鎖の原子数1ないし6のスペーサー」とは、主鎖の原子が1ないし6個連なっている間隔を意味する。ここで、「主鎖の原子数」は、主鎖の原子が最小となるように数えるものとする。

「主鎖の原子数1ないし6のスペーサー」としては、例えば-O-、-S-、-CO-、-SO-、-SO<sub>2</sub>-、-NR<sup>12</sup>-（R<sup>12</sup>は水素原子、置換基を有していてもよい $C_1-6$ アルキル、置換基を有していてもよい $C_1-6$ アルキルカルボニル、置換基を有していてもよい $C_1-6$ アルキルスルホニル）および置換基を有していてもよい2価の $C_1-6$ 非環式炭化水素基から選ばれる1ないし5個からなる2価基などが挙げられる。

#### 【0030】

ここで、「置換基を有していてもよい $C_1-6$ アルキル」における「 $C_1-6$ アルキル」としては、例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、ヘキシルなどが挙げられる。なかでもメチル、エチル、プロピルなどが好ましく、とりわけメチルが好ましい。

「置換基を有していてもよい $C_1-6$ アルキルカルボニル」における「 $C_1-6$ アルキルカルボニル」としては、例えばアセチル、プロパノイル、ブタノイル、ペンタノイル、ヘキサノイルなどが挙げられる。

「置換基を有していてもよい $C_1-6$ アルキルスルホニル」における「 $C_1-6$ アルキルスルホニル」としては、例えばメチルスルホニル、エチルスルホニル、プロピルスルホニル、イソプロピルスルホニル、ブチルスルホニル、sec-ブチルスルホニル、tert-ブチルスルホニルなどが挙げられる。

## 【0031】

「置換基を有していてもよい2価のC<sub>1</sub>-6非環式炭化水素基」における「2価のC<sub>1</sub>-6非環式炭化水素基」としては、例えば、

- (1) C<sub>1</sub>-6アルキレン(例、 $-\text{CH}_2-$ 、 $-(\text{CH}_2)_2-$ 、 $-(\text{CH}_2)_3-$ 、 $-(\text{CH}_2)_4-$ 、 $-(\text{CH}_2)_5-$ 、 $-(\text{CH}_2)_6-$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)-$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)_2-$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2-$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)\text{CH}_2-$ 、 $-(\text{CH}(\text{CH}_3))_2-$ 、 $-(\text{CH}_2)_2\text{C}(\text{CH}_3)_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)(\text{CH}_2)_2-$ 、 $-(\text{CH}_2)_3\text{C}(\text{CH}_3)_2-$ 、 $-(\text{CH}_2)_3\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2-$ ) ;
- (2) C<sub>2</sub>-6アルケニレン(例、 $-\text{CH}=\text{CH}-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)_2-\text{CH}=\text{CH}-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-$ 、 $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-$ 、 $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ ) ;
- (3) C<sub>2</sub>-6アルキニレン(例、 $-\text{C}\equiv\text{C}-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{C}-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{C}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ )などが挙げられる。

## 【0032】

前記「置換基を有していてもよいC<sub>1</sub>-6アルキル」、「置換基を有していてもよいC<sub>1</sub>-6アルキル-カルボニル」、「置換基を有していてもよいC<sub>1</sub>-6アルキルスルホニル」および「置換基を有していてもよい2価のC<sub>1</sub>-6非環式炭化水素基」における置換基としては、例えば、ハロゲン原子、C<sub>1</sub>-3アルキレンジオキシ、ニトロ、シアノ、ハロゲン化されていてもよいC<sub>3</sub>-6シクロアルキル、ハロゲン化されていてもよいC<sub>1</sub>-6アルコキシ、ハロゲン化されていてもよいC<sub>1</sub>-6アルキルチオ、ヒドロキシ、アミノ、モノ-もしくはジ-C<sub>1</sub>-6アルキルアミノ、ホルミル、カルボキシ、カルバモイル、チオカルバモイル、ハロゲン化されていてもよいC<sub>1</sub>-6アルキル-カルボニル、C<sub>1</sub>-6アルコキシ-カルボニル、モノ-もしくはジ-C<sub>1</sub>-6アルキル-カルバモイル、ハロゲン化されていてもよいC<sub>1</sub>-6アルキルスルホニル、ホルミルアミノ、ハロゲン化されていてもよいC<sub>1</sub>-6アルキル-カルボキサミド、C<sub>1</sub>-6アルコキシ-カルボキサミド、C<sub>1</sub>-6アルキルスルホニルアミノ、C<sub>1</sub>-6アルキル-カルボニルオキシ、C<sub>1</sub>-6アルコキシ-カルボニルオキシ、モノ-もしくはジ-C<sub>1</sub>-6アルキル-カルバモイルオキシなどが挙げられる。これらの置換基としては、前記「置換基を有していてもよい炭化水素基」などにおける「置換基」として例示したものが挙げられる。なかでも

、ハロゲン原子、ヒドロキシ、シアノ、ハロゲン化されていてもよいC<sub>1</sub>-6アルコキシなどが好ましい。置換基の数は、例えば1ないし3個である。置換基数が2個以上の場合、各置換基は同一であっても異なってもよい。

### 【0033】

「主鎖の原子数1ないし6のスペーサー」の好適な例としては、

- (1) ハロゲン原子、ヒドロキシおよびシアノから選ばれる置換基を1ないし3個有していてもよいC<sub>1</sub>-6アルキレン(例、 $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CF}_2-$ 、 $-\text{CCl}_2-$ 、 $-(\text{CH}_2)_2-$ 、 $-(\text{CH}_2)_3-$ 、 $-(\text{CH}_2)_4-$ 、 $-(\text{CH}_2)_5-$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)-$ 、 $-\text{CH}(\text{CN})-$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)_2-$ 、 $-\text{CH}(\text{CF}_3)-$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2-$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2-$ 、 $-(\text{CH}(\text{CH}_3))_2-$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)\text{CH}_2-$ 、 $-(\text{CF}_2)_2-$ 、 $-(\text{CH}_2)_2\text{C}(\text{CH}_3)_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)(\text{CH}_2)_2-$ 、 $-(\text{CH}_2)_3\text{C}(\text{CH}_3)_2-$ 、 $-(\text{CH}_2)_3\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2-$ )；
- (2) ハロゲン原子、ヒドロキシおよびシアノから選ばれる置換基を1ないし3個有していてもよいC<sub>2</sub>-6アルケニレン(例、 $-\text{CH}=\text{CH}-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CF}=\text{CH}-$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)_2-\text{CH}=\text{CH}-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-$ 、 $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-$ 、 $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ )；
- (3) ハロゲン原子、ヒドロキシおよびシアノから選ばれる置換基を1ないし3個有していてもよいC<sub>2</sub>-6アルキニレン(例、 $-\text{C}\equiv\text{C}-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{C}-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{C}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ )；
- (4) 次式で示される主鎖の原子数1ないし6のスペーサー：
 
$$-\text{alka}-\text{O}-\text{alkb}-, -\text{alka}-\text{S}-\text{alkb}-,$$

$$-\text{alka}-\text{CO}-\text{alkb}-, -\text{alka}-\text{SO}-\text{alkb}-,$$

$$-\text{alka}-\text{SO}_2-\text{alkb}-, -\text{alka}-\text{NR}^{12}-\text{alkb}-;$$
- (5) 次式で示される主鎖の原子数2ないし6のスペーサー：
 
$$-\text{alkc}-\text{CO}-\text{alkd}-\text{NR}^{12}-\text{alke}-, -\text{alkc}-\text{NR}^{12}-\text{alkd}-\text{CO}-\text{alke}-,$$

$$-\text{alkc}-\text{SO}_2-\text{alkd}-\text{NR}^{12}-\text{alke}-, -\text{alkc}-\text{NR}^{12}-\text{alkd}-\text{SO}_2-\text{alke}-,$$

$$-\text{alkc}-\text{CO}-\text{alkd}-\text{O}-\text{alke}-, -\text{alkc}-\text{O}-\text{alkd}-\text{CO}-\text{alke}-,$$

$$-\text{alkc}-\text{CO}-\text{alkd}-\text{S}-\text{alke}-, -\text{alkc}-\text{S}-\text{alkd}-\text{CO}-\text{alke}-;$$
- (6) 次式で示される主鎖の原子数3ないし6のスペーサー：
 
$$-\text{alkf}-\text{NR}^{12}\text{CO}-\text{alkg}-\text{NR}^{12a}-\text{alkh}-, -\text{alkf}-\text{CONR}^{12}-\text{alkg}-\text{NR}^{12a}-\text{al}$$

kh-

-alkf-CONR<sup>12</sup>-alkg-0-alkh-, -alkf-CONR<sup>12</sup>-alkg-S-alkh-,  
 -alkf-NR<sup>12</sup>CO-alkg-0-alkh-, -alkf-NR<sup>12</sup>CO-alkg-S-alkh-,  
 -alkf-SO<sub>2</sub>NR<sup>12</sup>-alkg-0-alkh-, -alkf-SO<sub>2</sub>NR<sup>12</sup>-alkg-S-alkh-,  
 -alkf-NR<sup>12</sup>SO<sub>2</sub>-alkg-0-alkh-, -alkf-NR<sup>12</sup>SO<sub>2</sub>-alkg-S-alkh-,  
 -alkf-CO-alkg-CONR<sup>12</sup>-alkh-, -alkf-CO-alkg-NR<sup>12</sup>CO-alkh-。

(R<sup>12</sup>は前記と同意義を; R<sup>12a</sup>は前記R<sup>12</sup>と同意義を; alka、alkb、alkc、alkd、alke、alkf、alkgおよびalkhは、同一または異なって、ハロゲン原子、ヒドロキシ、シアノから選ばれる置換基を1ないし3個有していてもよいC<sub>1</sub>-6アルキレンまたは結合手を示す) などが挙げられる。

#### 【0034】

Bは、好ましくはC<sub>1</sub>-6アルキレンなどである。なかでも-CH<sub>2</sub>-などが好ましい。

Yは、好ましくはC<sub>1</sub>-6アルキレン、-alka-CO-alkb- (記号は前記と同意義を示す) などである。なかでも-CH<sub>2</sub>-、-CO-などが好ましい。

Y aは、好ましくは結合手などである。

#### 【0035】

R<sup>1</sup>またはR<sup>2</sup>で示される「置換基を有していてもよい炭化水素基」としては、前記環Aにおける「置換基」として例示したものが挙げられる。

R<sup>1</sup>またはR<sup>2</sup>で示される「置換基を有していてもよい複素環基」としては、前記R<sup>7</sup>として例示したものが挙げられる。

R<sup>1</sup>とR<sup>2</sup>とが隣接する窒素原子とともに形成する「置換基を有していてもよい含窒素複素環」としては、前記R<sup>7</sup>とR<sup>8</sup>とが隣接する窒素原子とともに形成する「置換基を有していてもよい含窒素複素環」として例示したものが挙げられる。

R<sup>1</sup>が環Aと結合して隣接する窒素原子およびBとともに形成する「5ないし7員含窒素複素環」としては、例えば、炭素原子以外に少なくとも1個の窒素原子を含み、窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれる1ないし3個のヘテロ原子をさらに含んでもよい5ないし7員含窒素複素環が挙げられる。具体例としては、モルホリン、チオモルホリン、ピペリジン、ピペラジン、ピロリジン、アゼ

パン；およびこれらの不飽和環状アミン(例、1,2,5,6-テトラヒドロピリジン)などが挙げられる。なかでもモルホリン、ピペリジン、ピペラジン、ピロリジンなどが好ましい。

R<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>は、好ましくはC<sub>1</sub>-6アルキル、さらに好ましくはメチルである。

#### 【0036】

R<sup>3</sup>で示される「置換基を有していてもよい炭化水素基」としては、前記環Aにおける「置換基」として例示したものが挙げられる。

R<sup>3</sup>で示される「置換基を有していてもよい複素環基」としては、前記R<sup>7</sup>として例示したものが挙げられる。

R<sup>3</sup>は、好ましくは水素原子または置換基を有していてもよいC<sub>1</sub>-6アルキルであり、さらに好ましくは水素原子である。ここで、「置換基を有していてもよいC<sub>1</sub>-6アルキル」は、好ましくはハロゲン原子、ヒドロキシおよびシアノから選ばれる置換基を1ないし3個有していてもよいC<sub>1</sub>-6アルキルであり、さらに好ましくはC<sub>1</sub>-6アルキルである。

#### 【0037】

R<sup>4</sup>またはR<sup>5</sup>で示される「置換基を有していてもよい炭化水素基」としては、前記環Aにおける「置換基」として例示したものが挙げられる。該「置換基を有していてもよい炭化水素基」は、好ましくは置換基を有していてもよいC<sub>1</sub>-6アルキル、さらに好ましくは、ハロゲン原子、ヒドロキシおよびシアノから選ばれる置換基を1ないし3個有していてもよいC<sub>1</sub>-6アルキルである。

R<sup>4</sup>とR<sup>5</sup>とが隣接する炭素原子とともに形成する「置換基を有していてもよい環」における「環」としては、例えばC<sub>3</sub>-6シクロアルカン、5ないし10員の非芳香族複素環などが挙げられる。

ここで、C<sub>3</sub>-6シクロアルカンとしては、例えばシクロプロパン、シクロブタン、シクロペンタン、シクロヘキサンなどが挙げられる。

5ないし10員の非芳香族複素環としては、例えば炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれる1ないし4個のヘテロ原子を含む5ないし10員の非芳香族複素環などが挙げられる。該非芳香族複素環の好適な例としては、ピロリジン、イミダゾリジン、イミダゾリン、ピラゾリジン、ピペリジン、ピペラ

ジン、モルホリン、チオモルホリンなどが挙げられる。

「置換基を有していてもよい環」における「置換基」としては、前記「置換基を有していてもよい5ないし7員の複素環基」における「置換基」として例示したものが挙げられる。置換基の数は、例えば1ないし3個である。また、置換基数が2個以上の場合、各置換基は同一であっても異なってもよい。

化合物 (I) において、 $R^4$ および $R^5$ の一方が水素原子であり、他方が置換基を有していてもよい $C_1-6$ アルキルであることが好ましい。該「置換基を有していてもよい $C_1-6$ アルキル」は、好ましくは、ハロゲン原子、ヒドロキシおよびシアノから選ばれる置換基を1ないし3個有していてもよい $C_1-6$ アルキルであり、さらに好ましくは $C_1-6$ アルキルである。とりわけメチルが好ましい。

#### 【0038】

$R^6$ で示される「置換基を有していてもよいインドリル基」における「置換基」としては、前記「置換基を有していてもよい5ないし7員の複素環基」における「置換基」として例示したものが用いられる。該置換基は、好ましくはハロゲン原子、ハロゲン化されていてもよい $C_1-6$ アルキル、ハロゲン化されていてもよい $C_1-6$ アルコキシ、ハロゲン化されていてもよい $C_1-6$ アルキルチオ、ヒドロキシ、アミノ、モノーもしくはジ- $C_1-6$ アルキルアミノ、ホルミル、カルボキシ、カルバモイル、チオカルバモイル、ハロゲン化されていてもよい $C_1-6$ アルキル-カルボニル、 $C_1-6$ アルコキシ-カルボニル、モノーもしくはジ- $C_1-6$ アルキル-カルバモイル、ハロゲン化されていてもよい $C_1-6$ アルキルスルホニル、スルファモイル、ホルミルアミノ、ハロゲン化されていてもよい $C_1-6$ アルキル-カルボキサミド、 $C_1-6$ アルコキシ-カルボキサミド、 $C_1-6$ アルキルスルホニルアミノなどである。

置換基の数は、例えば1ないし3個である。また、置換基数が2個以上の場合、各置換基は同一であっても異なってもよい。

また、該インドリル基は、好ましくは2-インドリルまたは3-インドリルであり、さらに好ましくは3-インドリルである。

$R^6$ は好ましくは3-インドリルである。

#### 【0039】

ZおよびZ aで示される「ハロゲン原子」としては、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素などが挙げられる。

ZおよびZ aで示される「置換基を有していてもよい環状基」における「環状基」としては、例えば非芳香族環状炭化水素基、芳香族炭化水素基、非芳香族複素環基、芳香族複素環基などが挙げられる。

芳香族炭化水素基としては、例えば前記「置換基を有していてもよい炭化水素基」における「炭化水素基」として例示したC<sub>6</sub>-14アリールなどが挙げられる。

非芳香族環状炭化水素基としては、例えばベンゼン環と縮合していてもよいC<sub>3</sub>-8シクロアルキル、ベンゼン環と縮合していてもよいC<sub>3</sub>-8シクロアルケニルなどが挙げられる。「ベンゼン環と縮合していてもよいC<sub>3</sub>-8シクロアルキル」および「ベンゼン環と縮合していてもよいC<sub>3</sub>-8シクロアルケニル」としては、前記「置換基を有していてもよい炭化水素基」における「炭化水素基」として例示したものが挙げられる。

非芳香族複素環基および芳香族複素環基としては、前記R<sup>7</sup>で示される「置換基を有していてもよい複素環基」における「複素環基」として例示したものが挙げられる。

「環状基」は、好ましくは非芳香族複素環基であり、さらに好ましくは4ないし10員の単環式非芳香族複素環基、4ないし10員の縮合2環式非芳香族複素環基である。なかでも、ピペリジニル、ピペラジニル、テトラヒドロピリジニル、インドリニル、イソインドリニル、テトラヒドロイソキノリニル、テトラヒドロキノリニル、テトラヒドロチエノ[2,3-c]ピリジニル、テトラヒドロベンズアゼピニルなどが好ましい。とりわけ、ピペリジニル（好ましくは1-ピペリジニル）、ピペラジニル（好ましくは1-ピペラジニル）などが好ましい。

#### 【0040】

ZおよびZ aで示される「置換基を有していてもよい環状基」における「置換基」としては、例えばハロゲン原子、C<sub>1</sub>-3アルキレンジオキシ、ニトロ、シアノ、ハロゲン化されていてもよいC<sub>1</sub>-6アルキル、ハロゲン化されていてもよいC<sub>3</sub>-6シクロアルキル、ハロゲン化されていてもよいC<sub>1</sub>-6アルコキシ、ハロゲン化されていてもよいC<sub>1</sub>-6アルキルチオ、ヒドロキシ、アミノ、モノーもしくは

はジ- $C_{1-6}$ アルキルアミノ、ホルミル、カルボキシ、カルバモイル、チオカルバモイル、ハロゲン化されていてもよい $C_{1-6}$ アルキル-カルボニル、 $C_{1-6}$ アルコキシ-カルボニル、モノ-もしくはジ- $C_{1-6}$ アルキル-カルバモイル、ハロゲン化されていてもよい $C_{1-6}$ アルキルスルホニル、スルファモイル、ホルミルアミノ、ハロゲン化されていてもよい $C_{1-6}$ アルキル-カルボキサミド、 $C_{1-6}$ アルコキシ-カルボキサミド、 $C_{1-6}$ アルキルスルホニルアミノ、 $C_{1-6}$ アルキル-カルボニルオキシ、 $C_{1-6}$ アルコキシ-カルボニルオキシ、モノ-もしくはジ- $C_{1-6}$ アルキル-カルバモイルオキシなどが挙げられる。これらの置換基としては、前記「置換基を有していてもよい5ないし7員の複素環基」における置換基として例示したものが挙げられる。

置換基の数は、例えば1ないし3個である。置換基数が2個以上の場合、各置換基は同一であっても異なってもよい。

#### 【0041】

前記「置換基を有していてもよい環状基」における「置換基」としては、式：  
 $-Yd-Ar$  ( $Yd$ は結合手または主鎖の原子数1ないし6のスペーサーを、 $Ar$ は置換基を有していてもよい芳香族基を示す) で示される基も挙げられる。

$Yd$ で示される「主鎖の原子数1ないし6のスペーサー」としては、前記Bとして例示したものが挙げられる。

なかでも、 $C_{1-6}$ アルキレン、 $-alka-O-alkb-$ 、 $-alka-S-alkb-$ 、 $-alka-CO-alkb-$ 、 $-alka-SO-alkb-$ 、 $-alka-SO_2-alkb-$  (記号は前記と同意義を示す) などが好ましい。

$Yd$ は、好ましくは、結合手、 $C_{1-6}$ アルキレン、 $-alka-O-alkb-$ 、 $-alka-S-alkb-$ 、 $-alka-CO-alkb-$ 、 $-alka-SO-alkb-$ 、 $-alka-SO_2-alkb-$  (記号は前記と同意義を示す) ; さらに好ましくは結合手、 $C_{1-6}$ アルキレン、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-CO-$ 、 $-SO_2-$ などである。

#### 【0042】

$Ar$ で示される「置換基を有していてもよい芳香族基」における「芳香族基」としては、例えば芳香族炭化水素基、芳香族複素環基などが挙げられる。

芳香族炭化水素基としては、例えば前記「置換基を有していてもよい炭化水素



基」における「炭化水素基」として例示した $C_6-14$ アリールなどが挙げられる。

芳香族複素環基としては、前記 $R^7$ で示される「置換基を有していてもよい複素環基」における「複素環基」として例示したものが挙げられる。

「芳香族基」は、好ましくは $C_6-14$ アリール（好ましくはフェニル）などである。

#### 【0043】

$A_r$ で示される「置換基を有していてもよい芳香族基」における「置換基」としては、例えばハロゲン原子、 $C_1-3$ アルキレンジオキシ、ニトロ、シアノ、ハロゲン化されていてもよい $C_1-6$ アルキル、ハロゲン化されていてもよい $C_3-6$ シクロアルキル、ハロゲン化されていてもよい $C_1-6$ アルコキシ、ハロゲン化されていてもよい $C_1-6$ アルキルチオ、ヒドロキシ、アミノ、モノーもしくはジ- $C_1-6$ アルキルアミノ、ホルミル、カルボキシ、カルバモイル、チオカルバモイル、ハロゲン化されていてもよい $C_1-6$ アルキル-カルボニル、 $C_1-6$ アルコキシ-カルボニル、モノーもしくはジ- $C_1-6$ アルキル-カルバモイル、ハロゲン化されていてもよい $C_1-6$ アルキルスルホニル、スルファモイル、ホルミルアミノ、ハロゲン化されていてもよい $C_1-6$ アルキル-カルボキサミド、 $C_1-6$ アルコキシ-カルボキサミド、 $C_1-6$ アルキルスルホニルアミノ、 $C_1-6$ アルキル-カルボニルオキシ、 $C_1-6$ アルコキシ-カルボニルオキシ、モノーもしくはジ- $C_1-6$ アルキル-カルバモイルオキシなどが挙げられる。これらの置換基としては、前記「置換基を有していてもよい5ないし7員の複素環基」における置換基として例示したものが挙げられる。

置換基の数は、例えば1ないし3個である。置換基数が2個以上の場合、各置換基は同一であっても異なってもよい。

#### 【0044】

$A_r$ は、好ましくはハロゲン原子、ニトロ、シアノ、ハロゲン化されていてもよい $C_1-6$ アルキル、ハロゲン化されていてもよい $C_1-6$ アルコキシ、ハロゲン化されていてもよい $C_1-6$ アルキルチオ、ヒドロキシ、アミノ、モノーもしくはジ- $C_1-6$ アルキルアミノ、ホルミル、カルボキシ、カルバモイル、チオカルバモイル、ハロゲン化されていてもよい $C_1-6$ アルキル-カルボニル、ハロゲン化

されていてもよい $C_{1-6}$ アルキルスルホニル、スルファモイルなどから選ばれる1ないし3個の置換基を有していてもよい $C_{6-14}$ アリール（好ましくはフェニル）である。

#### 【0045】

ZおよびZ aで示される「環状基」が1-ピペリジニルまたは1-ピペラジニルである場合、これらは4位に「置換基」を有していることが好ましい。

ZおよびZ aで示される「置換基を有していてもよい環状基」における「置換基」は、好ましくは式： $-Y_d-A_r$ （ $Y_d$ および $A_r$ は前記と同意義を示す）で示される基である。

Zは、好ましくは置換基を有していてもよい環状基であり、さらに好ましくは4位に式： $-Y_d-A_r$ （ $Y_d$ および $A_r$ は前記と同意義を示す）で示される基を有する1-ピペリジニルまたは1-ピペラジニルである。

Z aは、好ましくは水素原子である。

#### 【0046】

化合物（I）の好適な例としては、以下の化合物が挙げられる。

##### [化合物A]

環Aが、ハロゲン原子、ニトロ、シアノ、ヒドロキシ、ハロゲン化されていてもよい $C_{1-6}$ アルキル、置換基（好ましくはハロゲン原子、ヒドロキシ、ハロゲン化されていてもよい $C_{1-6}$ アルキル、ハロゲン化されていてもよい $C_{1-6}$ アルコキシ、ハロゲン化されていてもよい $C_{1-6}$ アルキル-カルボニルなど）を有していてもよい $C_{6-14}$ アリール、ハロゲン化されていてもよい $C_{1-6}$ アルコキシ、ハロゲン化されていてもよい $C_{1-6}$ アルキルチオ、アミノ、モノ-もしくはジ- $C_{1-6}$ アルキルアミノ、ハロゲン化されていてもよい $C_{1-6}$ アルキル-カルボキサミド、カルバモイル、ハロゲン化されていてもよい $C_{1-6}$ アルキル-カルボニル、ハロゲン化されていてもよい $C_{1-6}$ アルキルスルホニルなどから選ばれる1ないし3個の置換基をそれぞれ有していてもよい $C_{6-14}$ 芳香族炭化水素または5または6員芳香族複素環（好ましくはベンゼン）；

Bが $C_{1-6}$ アルキレン（好ましくは $-CH_2-$ ）；

Yが $C_{1-6}$ アルキレン（好ましくは $-CH_2-$ ）または $-alka-CO-alkb-$ （

記号は前記と同意義を示す) (好ましくは-CO-) ;

Y a が結合手 ;

R<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>が同一または異なってC<sub>1</sub>-6アルキル (好ましくはメチル) ;

R<sup>3</sup>が水素原子またはC<sub>1</sub>-6アルキル ;

R<sup>4</sup>およびR<sup>5</sup>の一方が水素原子であり、他方がC<sub>1</sub>-6アルキル (好ましくはメチル) ;

R<sup>6</sup>が3-インドリル ;

Z が 4 位に式: -Y d-A r [Y d は、好ましくは結合手、C<sub>1</sub>-6アルキレン、-O-、-S-、-CO-、-SO<sub>2</sub>-を ; A r は、好ましくはハロゲン原子、ニトロ、シアノ、ハロゲン化されていてもよいC<sub>1</sub>-6アルキル、ハロゲン化されていてもよいC<sub>1</sub>-6アルコキシ、ハロゲン化されていてもよいC<sub>1</sub>-6アルキルチオ、ヒドロキシ、アミノ、モノ-もしくはジ-C<sub>1</sub>-6アルキルアミノ、ホルミル、カルボキシ、カルバモイル、チオカルバモイル、ハロゲン化されていてもよいC<sub>1</sub>-6アルキル-カルボニル、ハロゲン化されていてもよいC<sub>1</sub>-6アルキルスルホニル、スルファモイルなどから選ばれる1ないし3個の置換基を有していてもよいC<sub>6</sub>-14アリール (好ましくはフェニル) を示す] で示される基を有する1-ピペリジニルまたは1-ピペラジニル ; かつ

Z a が水素原子である化合物。

[化合物B]

環Aが、ハロゲン原子、ニトロ、シアノ、ヒドロキシ、ハロゲン化されていてもよいC<sub>1</sub>-6アルキル、置換基 (好ましくはハロゲン原子、ヒドロキシ、ハロゲン化されていてもよいC<sub>1</sub>-6アルキル、ハロゲン化されていてもよいC<sub>1</sub>-6アルコキシ、ハロゲン化されていてもよいC<sub>1</sub>-6アルキル-カルボニルなど) を有していてもよいC<sub>6</sub>-14アリール、ハロゲン化されていてもよいC<sub>1</sub>-6アルコキシ、ハロゲン化されていてもよいC<sub>1</sub>-6アルキルチオ、アミノ、モノ-もしくはジ-C<sub>1</sub>-6アルキルアミノ、ハロゲン化されていてもよいC<sub>1</sub>-6アルキル-カルボキサミド、カルバモイル、ハロゲン化されていてもよいC<sub>1</sub>-6アルキル-カルボニル、ハロゲン化されていてもよいC<sub>1</sub>-6アルキルスルホニルなどから選ばれる1ないし3個の置換基をそれぞれ有していてもよいC<sub>6</sub>-14芳香族炭化水素または5また

は6員芳香族複素環（好ましくはベンゼン）；

Bが $C_{1-6}$ アルキレン（好ましくは $-CH_2-$ ）；

Yが $C_{1-6}$ アルキレン（好ましくは $-CH_2-$ ）または $-alka-CO-alkb-$ （  
記号は前記と同意義を示す）（好ましくは $-CO-$ ）；

Y aが結合手であり；

$R^1$ と $R^2$ とが隣接する窒素原子とともに、炭素原子以外に少なくとも1個の窒素原子を含み、窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれる1ないし3個のヘテロ原子をさらに含んでもよい3ないし8員含窒素複素環（好ましくは、モルホリン、ピペリジン、ピペラジン、ピロリジン）を形成し；

$R^3$ が水素原子または $C_{1-6}$ アルキル；

$R^4$ および $R^5$ の一方が水素原子であり、他方が $C_{1-6}$ アルキル（好ましくはメチル）；

$R^6$ が3-インドリル；

Zが4位に式： $-Yd-Ar$  [ $Yd$ は、好ましくは結合手、 $C_{1-6}$ アルキレン、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-CO-$ 、 $-SO_2-$ を； $Ar$ は、好ましくはハロゲン原子、ニトロ、シアノ、ハロゲン化されていてもよい $C_{1-6}$ アルキル、ハロゲン化されていてもよい $C_{1-6}$ アルコキシ、ハロゲン化されていてもよい $C_{1-6}$ アルキルチオ、ヒドロキシ、アミノ、モノ-もしくはジ- $C_{1-6}$ アルキルアミノ、ホルミル、カルボキシ、カルバモイル、チオカルバモイル、ハロゲン化されていてもよい $C_{1-6}$ アルキル-カルボニル、ハロゲン化されていてもよい $C_{1-6}$ アルキルスルホニル、スルファモイルなどから選ばれる1ないし3個の置換基を有していてもよい $C_6-14$ アリール（好ましくはフェニル）を示す] で示される基を有する1-ピペリジニルまたは1-ピペラジニル；かつ

Z aが水素原子である化合物。

【0047】

[化合物C]

環Aが、ハロゲン原子、ニトロ、シアノ、ヒドロキシ、ハロゲン化されていてもよい $C_{1-6}$ アルキル、置換基（好ましくはハロゲン原子、ヒドロキシ、ハロゲン化されていてもよい $C_{1-6}$ アルキル、ハロゲン化されていてもよい $C_{1-6}$ アル

コキシ、ハロゲン化されていてもよい $C_1-6$ アルキル-カルボニルなどを有していてもよい $C_6-14$ アリール、ハロゲン化されていてもよい $C_1-6$ アルコキシ、ハロゲン化されていてもよい $C_1-6$ アルキルチオ、アミノ、モノ-もしくはジ- $C_1-6$ アルキルアミノ、ハロゲン化されていてもよい $C_1-6$ アルキル-カルボキサミド、カルバモイル、ハロゲン化されていてもよい $C_1-6$ アルキル-カルボニル、ハロゲン化されていてもよい $C_1-6$ アルキル-スルホニルなどから選ばれる1ないし3個の置換基をそれぞれ有していてもよい $C_6-14$ 芳香族炭化水素または5または6員芳香族複素環（好ましくはベンゼン）；

Bが $C_1-6$ アルキレン（好ましくは $-CH_2-$ ）；

Yが $C_1-6$ アルキレン（好ましくは $-CH_2-$ ）または $-alka-CO-alkb-$ （記号は前記と同意義を示す）（好ましくは $-CO-$ ）；

Y aが結合手；

$R^1$ および $R^2$ が同一または異なって $C_1-6$ アルキル（好ましくはメチル）；

$R^3$ が水素原子または $C_1-6$ アルキル；

$R^4$ および $R^5$ の一方が水素原子であり、他方が $C_1-6$ アルキル（好ましくはメチル）；

$R^6$ が3-インドリル；

Zがハロゲン原子、ニトロ、シアノ、ハロゲン化されていてもよい $C_1-6$ アルキル、ハロゲン化されていてもよい $C_1-6$ アルコキシ、ハロゲン化されていてもよい $C_1-6$ アルキルチオ、ヒドロキシなどから選ばれる1ないし3個の置換基を有していてもよい4ないし10員の縮合2環式非芳香族複素環基（好ましくは、インドリニル、イソインドリニル、テトラヒドロイソキノリニル、テトラヒドロキノリニル、テトラヒドロチエノ[2,3-c]ピリジニル、テトラヒドロベンズアゼピニル）；かつ

Z aが水素原子である化合物。

#### 【0048】

化合物（I）が塩である場合、該塩の具体例としては、無機塩基との塩、アンモニウム塩、有機塩基との塩、無機酸との塩、有機酸との塩、塩基性または酸性アミノ酸との塩などが挙げられる。

無機塩基との塩の好適な例としては、ナトリウム塩、カリウム塩などのアルカリ金属塩；カルシウム塩、マグネシウム塩、バリウム塩などのアルカリ土類金属塩；アルミニウム塩などが挙げられる。

有機塩基との塩の好適な例としては、トリメチルアミン、トリエチルアミン、ピリジン、ピコリン、エタノールアミン、ジエタノールアミン、トリエタノールアミン、ジシクロヘキシルアミン、N, N' -ジベンジルエチレンジアミンなどとの塩が挙げられる。

無機酸との塩の好適な例としては、塩酸、臭化水素酸、硝酸、硫酸、リン酸などとの塩が挙げられる。

有機酸との塩の好適な例としては、ギ酸、酢酸、トリフルオロ酢酸、フマル酸、シュウ酸、酒石酸、マレイン酸、クエン酸、コハク酸、リンゴ酸、メタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸などとの塩が挙げられる。

塩基性アミノ酸との塩の好適な例としては、アルギニン、リジン、オルニチンなどとの塩が挙げられる。

酸性アミノ酸との塩の好適な例としては、アスパラギン酸、グルタミン酸などとの塩が挙げられる。

このうち、薬学的に許容し得る塩が好ましい。

例えば、化合物 (I) が酸性官能基を有する場合、化合物 (I) はアルカリ金属塩 (例、ナトリウム塩、カリウム塩など)、アルカリ土類金属塩 (例、カルシウム塩、マグネシウム塩、バリウム塩など) などの無機塩、アンモニウム塩などであってよい。また、化合物 (I) が塩基性官能基を有する場合、化合物 (I) は塩酸塩、硫酸塩、リン酸塩、臭化水素酸塩などの無機塩；または、酢酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、コハク酸塩、メタンスルホン酸塩、p-トルエンスルホン酸塩、クエン酸塩、酒石酸塩などの有機塩であってよい。

#### 【0049】

化合物 (I) のプロドラッグとは、生体内における生理条件下で酵素や胃酸等による反応により化合物 (I) に変換する化合物、すなわち酵素的に酸化、還元、加水分解等を起こして化合物 (I) に変化する化合物、胃酸等により加水分解

などを起こして化合物 (I) に変化する化合物をいう。

化合物 (I) のプロドラッグとしては、例えば化合物 (I) のアミノ基がアシル化、アルキル化、りん酸化された化合物 (例、化合物 (I) のアミノ基がエイコサノイル化、アラニル化、ペンチルアミノカルボニル化、(5-メチル-2-オキソ-1, 3-ジオキサレン-4-イル) メトキシカルボニル化、テトラヒドロフラニル化、ピロリジルメチル化、ピバロイルオキシメチル化、tert-ブチル化された化合物など) ;

化合物 (I) の水酸基がアシル化、アルキル化、りん酸化、ほう酸化された化合物 (例、化合物 (I) の水酸基がアセチル化、パルミトイル化、プロパノイル化、ピバロイル化、サクシニル化、フマリル化、アラニル化、ジメチルアミノメチルカルボニル化された化合物など) ;

化合物 (I) のカルボキシ基がエステル化またはアミド化された化合物 (例、化合物 (I) のカルボキシ基がエチルエステル化、フェニルエステル化、カルボキシメチルエステル化、ジメチルアミノメチルエステル化、ピバロイルオキシメチルエステル化、エトキシカルボニルオキシエチルエステル化、フタリジルエステル化、(5-メチル-2-オキソ-1, 3-ジオキサレン-4-イル) メチルエステル化、シクロヘキシルオキシカルボニルエチルエステル化、メチルアミド化された化合物など) ; 等が挙げられる。これらのプロドラッグは自体公知の方法によって化合物 (I) から製造することができる。

また、化合物 (I) のプロドラッグは、広川書店 1990 年刊「医薬品の開発」第 7 巻分子設計 163 頁から 198 頁に記載されているような、生理的条件下で化合物 (I) に変化するものであってもよい。

#### 【0050】

以下に、化合物 (I) の製造法について詳述する。

化合物 (I) は、自体公知の方法、例えば以下のスキーム 1 または 2 で示される方法、あるいはこれらに準ずる方法にしたがって製造することができる。

以下のスキーム中に記載されている化合物は、塩を形成していてもよく、このような塩としては、例えば化合物 (I) における塩と同様のものなどが挙げられる。

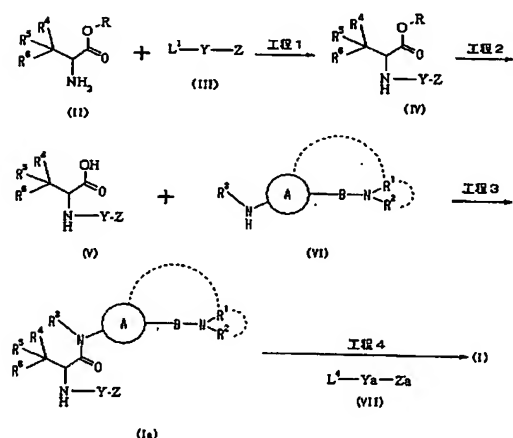
本明細書中、「室温」は、通常 0 ないし 30℃を示す。

下記の各反応、例えばアルキル化反応、加水分解反応、アミノ化反応、エステル化反応、アミド化反応、エーテル化反応、酸化反応、還元反応、ウレア化反応などは、自体公知の方法、例えば、オーガニック・ファンクショナル・グループ・プレパレーションズ (Organic Functional Group Preparations) 第2版、アカデミックプレス社 (ACADEMIC PRESS, INC.) 1989年刊; コンプリヘンシブ・オーガニック・トランスフォーメーションズ (Comprehensive Organic Transformations) VCH Publishers Inc., 1989年刊等に記載の方法、あるいはこれに準ずる方法にしたがって行われる。

### 【0051】

[スキーム 1]

【化 1 2】



[式中、Rはカルボキシル基の保護基を、L¹およびL⁴は同一または異なって脱離基を、その他の記号は前記と同意義を示す]

### 【0052】

Rで示されるカルボキシル基の保護基としては、例えば、C<sub>1</sub> - 6 アルキル (例、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、tert-ブチルなど)、C<sub>7</sub> - 11 アラルキル (例、ベンジルなど)、フェニル、トリチル、シリル (例、トリメチルシリル、トリエチルシリル、ジメチルフェニルシリル、tert-ブチルジメチルシリル、tert-ブチルジエチルシリルなど)、C<sub>2</sub> - 6



アルケニル（例、1-アリルなど）などが挙げられる。これらの基は、1ないし3個のハロゲン原子（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など）、C<sub>1</sub>-6アルコキシ（例、メトキシ、エトキシ、プロポキシなど）またはニトロなどで置換されていてもよい。カルボキシル基の保護基は、好ましくはメチル、エチルなどである。

L<sup>1</sup>またはL<sup>4</sup>で示される「脱離基」としては、例えば、（1）ハロゲン原子（例、塩素、臭素、ヨウ素など）、（2）ハロゲン化されていてもよいC<sub>1</sub>-6アルキルスルホニルオキシ（例、メタンスルホニルオキシ、エタンスルホニルオキシ、トリフルオロメタンスルホニルオキシなど）、（3）置換基を有していてもよいC<sub>6</sub>-10アリールスルホニルオキシ、（4）ヒドロキシ、（5）スクシンイミドオキシなどが挙げられる。

該「置換基を有していてもよいC<sub>6</sub>-10アリールスルホニルオキシ」における「置換基」としては、例えばハロゲン原子、ハロゲン化されていてもよいC<sub>1</sub>-6アルキル、ハロゲン化されていてもよいC<sub>1</sub>-6アルコキシなどが挙げられる。置換基の数は、例えば1〜3個である。

「置換基を有していてもよいC<sub>6</sub>-10アリールスルホニルオキシ」の具体例としては、ベンゼンスルホニルオキシ、p-トルエンスルホニルオキシ、1-ナフタレンスルホニルオキシ、2-ナフタレンスルホニルオキシなどが挙げられる。

### 【0053】

以下、スキーム1における各工程について詳述する。

工程1（式：-Y-Z（各記号は前記と同意義を示す）で表される基の導入）

本工程では、化合物（II）と化合物（III）またはその反応性誘導体とを反応させることによって、化合物（IV）を製造する。

化合物（III）のYにおいて、脱離基L<sup>1</sup>に隣接する官能基がCO、SOまたはSO<sub>2</sub>である場合、本工程は、アミド化反応によって行われる。

該「アミド化反応」としては、例えば下記のi）脱水縮合剤を用いる方法、ii）カルボキシの反応性誘導体を用いる方法などが挙げられる。

i）脱水縮合剤を用いる方法

化合物 (II)、約 1 ～ 5 当量の化合物 (III)、および約 1 ～ 2 当量の脱水縮合剤を、不活性溶媒中で反応させる。

該「脱水縮合剤」としては、例えば、ジシクロヘキシルカルボジイミド (DC C)、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド 塩酸塩 (WSC) などが挙げられる。なかでも、WSC が好ましい。

「不活性溶媒」としては、例えば、ニトリル系溶媒、アミド系溶媒、ハロゲン化炭化水素系溶媒、エーテル系溶媒などが挙げられる。これらは二種以上を適宜の割合で混合して用いてもよい。なかでも、アセトニトリル、DMF、ジクロロメタン、THF などが好ましい。

反応温度は、通常約 -20℃ ～ 約 50℃、好ましくは室温である。

反応時間は、通常約 10 時間 ～ 約 24 時間である。

本反応は、必要に応じ、約 1 ～ 1.5 当量の 1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (HOBt) または 1-ヒドロキシ-7-アザベンゾトリアゾール (HOAt) の存在下に行ってもよい。

また、本反応は、必要に応じ、約 1 ～ 5 当量の塩基の存在下に行ってもよい。

該「塩基」としては、1) 例えば、アルカリ金属またはアルカリ土類金属の水素化物 (例、水素化リチウム、水素化ナトリウム、水素化カリウム、水素化カルシウムなど)、アルカリ金属またはアルカリ土類金属のアミド類 (例、リチウムアミド、ナトリウムアミド、リチウムジイソプロピルアミド、リチウムジシクロヘキシルアミド、リチウムヘキサメチルジシラジド、ナトリウムヘキサメチルジシラジド、カリウムヘキサメチルジシラジドなど)、アルカリ金属またはアルカリ土類金属の低級アルコキシド (例、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、カリウム tert-ブトキシドなど) などの強塩基；

2) 例えば、アルカリ金属またはアルカリ土類金属の水酸化物 (例、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化リチウム、水酸化バリウムなど)、アルカリ金属またはアルカリ土類金属の炭酸塩 (例、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウムなど)、アルカリ金属またはアルカリ土類金属の炭酸水素塩 (例、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウムなど) などの無機塩基；および

3) 例えば、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、N-メチルモ

ルホリン、ジメチルアミノピリジン、DBU (1, 8-ジアザビシクロ [5. 4. 0] ウンデス-7-エン)、DBN (1, 5-ジアザビシクロ [4. 3. 0] ノン-5-エン) などのアミン類、例えばピリジン、イミダゾール、2, 6-ルチジンなどの塩基性複素環化合物などの有機塩基などが挙げられる。なかでも、トリエチルアミン、4-ジメチルアミノピリジンなどが好ましい。

#### 【0054】

##### ii) カルボキシの反応性誘導体を用いる方法

化合物 (III) の反応性誘導体と約 1~5 当量 (好ましくは 1~3 当量) の化合物 (II) とを、不活性溶媒中で反応させる。

「化合物 (III) の反応性誘導体」における反応性誘導体としては、例えば酸ハライド (例、酸クロリド、酸ブロミドなど)、混合酸無水物 (例、C<sub>1</sub>-6 アルキル-カルボン酸、C<sub>6</sub>-10 アリール-カルボン酸または C<sub>1</sub>-6 アルキル炭酸との無水物など)、活性エステル (例、置換基を有していてもよいフェノール、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール、1-ヒドロキシ-7-アザベンゾトリアゾール、1-ヒドロキシ-5-ノルボルネン-2, 3-ジカルボキシイミド、N-ヒドロキシスクシンイミドとのエステルなど) が挙げられる。

該「置換基を有していてもよいフェノール」における「置換基」としては、例えばハロゲン原子、ニトロ、ハロゲン化されていてもよい C<sub>1</sub>-6 アルキル、ハロゲン化されていてもよい C<sub>1</sub>-6 アルコキシなどが挙げられる。置換基の数は、例えば 1 ないし 5 個である。「置換基を有していてもよいフェノール」の具体例としては、フェノール、ペンタクロロフェノール、ペンタフルオロフェノール、p-ニトロフェノールなどが挙げられる。反応性誘導体は、好ましくは酸ハライドである。

「不活性溶媒」としては、例えば、エーテル系溶媒、ハロゲン化炭化水素系溶媒、芳香族系溶媒、ニトリル系溶媒、アミド系溶媒、ケトン系溶媒、スルホキシド系溶媒、水、エステル系溶媒などが挙げられる。これらは、二種以上を適宜の割合で混合して用いてもよい。なかでもテトラヒドロフラン (THF)、アセトニトリル、ジクロロメタン、クロロホルム、酢酸エチルなどが好ましい。

反応温度は、通常約 -20℃~50℃、好ましくは室温である。

反応時間は、通常約 5 分間～40 時間、好ましくは約 1～5 時間である。

本反応は、必要に応じ、約 1～10 当量、好ましくは約 1～3 当量の塩基の存在下に行ってもよい。

該「塩基」としては、前記「脱水縮合剤を用いる方法」において例示したものが用いられる。なかでも、水素化ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム、トリエチルアミン、ピリジンなどが好ましい。

また、本反応は、必要に応じ、約 0.1～1 当量、好ましくは約 0.1～0.5 当量の相関移動触媒の存在下に行ってもよい。

該「相関移動触媒」としては、例えば硫酸水素テトラブチルアンモニウム、塩化ベンジルトリエチルアンモニウムなどの四級アンモニウム塩が挙げられる。なかでも硫酸水素テトラブチルアンモニウムが好ましい。

#### 【0055】

また、化合物 (III) の Y において、脱離基  $L^1$  に隣接する官能基が  $CONR^7$  ( $R^7$  は前記と同意義) または  $COO$  である場合、本工程は、ウレア化反応およびカルバモイル化反応によって行われる。

該ウレア化反応およびカルバモイル化反応は、例えば化合物 (II) と、式： $L^2-CO-L^3$  (VIII) [式中、 $L^2$  および  $L^3$  は脱離基を示す] で表される化合物 1 ないし 2 当量とを、不活性溶媒中、室温で約 0.5～5 時間反応させた後、得られる化合物と、式： $H-Y^b-Y^c-Z$  (IX) [式中、 $Y^b$  は  $NR^7$  ( $R^7$  は前記と同意義) または酸素原子を、 $Y^c$  は主鎖の原子数 1 ないし 5 のスペーサーを、 $Z$  は前記と同意義を示す] で表される化合物 1 ないし 2 当量とを、不活性溶媒中、室温で約 0.5～24 時間反応させることによって行われる。

$L^2$  および  $L^3$  で示される「脱離基」としては、前記  $L^1$  として例示したものが挙げられる。なかでも、塩素またはスクシンイミドオキシが好ましく、とりわけスクシンイミドオキシが好ましい。

$Y^c$  で示される「主鎖の原子数 1 ないし 5 のスペーサー」としては、前記 Y として例示した「主鎖の原子数 1 ないし 6 のスペーサー」のうち、主鎖の原子数が 1 ないし 5 であるものが挙げられる。

前記「不活性溶媒」としては、例えば、ニトリル系溶媒、エーテル系溶媒、ハロゲン化炭化水素系溶媒などが挙げられる。これらは、二種以上を適宜の割合で混合して用いてもよい。なかでもアセトニトリル、THF、ジクロロメタンなどが好ましい。

本反応は、必要に応じ、約1～5当量の塩基（例、N-エチルジイソプロピルアミンなど）の存在下に行ってもよい。

#### 【0056】

また、化合物(III)のYにおいて、脱離基 $L^1$ に隣接する官能基が非カルボニル炭素原子である場合、本工程は、アルキル化反応によって行われる。

該アルキル化反応は、例えば化合物(II)と、約1～5当量（好ましくは約1～2当量）の化合物(III)とを、塩基の存在下、不活性溶媒中で反応させることによって行われる。

「塩基」としては、前記工程1において例示したものが用いられる。なかでも、炭酸カリウム、水素化ナトリウム、水酸化カリウムなどが好ましい。塩基の使用量は、例えば化合物(II)に対して、約1～5当量である。

「不活性溶媒」としては、例えば、アルコール系溶媒、エーテル系溶媒、ハロゲン化炭化水素系溶媒、芳香族系溶媒、ニトリル系溶媒、アミド系溶媒、ケトン系溶媒、スルホキシド系溶媒、水などが挙げられる。これらは、二種以上を適宜の割合で混合して用いてもよい。なかでもアセトニトリル、N,N-ジメチルホルムアミド(DMF)、アセトン、エタノール、ピリジン、水などが好ましい。

反応温度は、通常 $-20^{\circ}\text{C}$ ～ $100^{\circ}\text{C}$ 、好ましくは室温～ $80^{\circ}\text{C}$ である。

反応時間は、通常0.5時間～1日である。

#### 【0057】

さらに、化合物(III)のYにおいて、脱離基 $L^1$ に隣接する官能基がメチレン基である場合、本工程は、化合物(II)と式： $\text{OHC}-Y_c-Z$  (X) [式中の記号は前記と同意義を示す] で表される化合物とを還元的アルキル化反応に付すことによって行うことができる。

該還元的アルキル化反応は、自体公知の方法、例えば、化合物(II)と約1～5当量（好ましくは1～2当量）の化合物(X)とを金属水素化物の存在下、不活性

溶媒中で反応させることによって行われる。

該「金属水素化物」としては、例えば、水素化アルミニウム、水素化アルミニウムリチウム、水素化ホウ素ナトリウム、水素化ホウ素リチウム、シアノ水素化ホウ素ナトリウム、シアノ水素化ホウ素リチウム、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム、ボラン錯体（例、ボラン-THF錯塩、カテコールボランなど）、ジブチルアルミニウムヒドリドなどが挙げられる。これら金属水素化物は、ルイス酸（例、塩化アルミニウム、四塩化チタン、塩化コバルトなど）またはオキシ塩化リンと適宜の割合で混合して用いてもよい。金属水素化物は、好ましくはシアノ水素化ホウ素ナトリウム、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウムなどである。

金属水素化物の使用量は、例えば化合物（II）に対して、通常約1～5当量である。

「不活性溶媒」としては、例えば、アルコール系溶媒（好ましくはエタノール）、エーテル系溶媒（好ましくはTHF）、ニトリル系溶媒（好ましくはアセトニトリル）、酢酸などが挙げられる。これらは、二種以上を適宜の割合で混合して用いてもよい。

化合物（X）の使用量は、例えば化合物（II）に対して、約1～5当量、好ましくは1～2当量である。

反応温度は、用いる金属水素化物の種類により異なるが、通常、約-70℃～100℃、好ましくは室温～80℃である。

反応時間は、通常約0.1時間～48時間である。

#### 【0058】

前記した化合物（II）、化合物（III）、化合物（VIII）、化合物（IX）および化合物（X）は、自体公知の方法にしたがって製造することができる。例えば、化合物（II）は、例えばテトラヘドロْنَ レターズ、39、3445（1998）；テトラヘドロْنَ レターズ、39、8729（1998）などに記載の方法、あるいはこれに準ずる方法などにしたがって製造することができる。

#### 【0059】

工程2（脱保護反応）

本工程では、化合物 (IV) を脱保護反応に付すことにより、化合物 (V) を製造する。本反応は、カルボキシル基の保護基である R の種類により、自体公知の方法にしたがって行われる。

### 工程 3 (アミド化反応)

本工程では、化合物 (V) と化合物 (VI) とを反応させることにより、化合物 (Ia) を製造する。

本反応は、前記工程 1 におけるアミド化反応と同様にして行われる。

前記した化合物 (VI) は、自体公知の方法にしたがって製造することができる。

### 工程 4 (式: $-Ya-Za$ (各記号は前記と同意義を示す) で表される基の導入)

本工程では、化合物 (Ia) と化合物 (VII) とを反応させることによって、化合物 (I) を製造する。

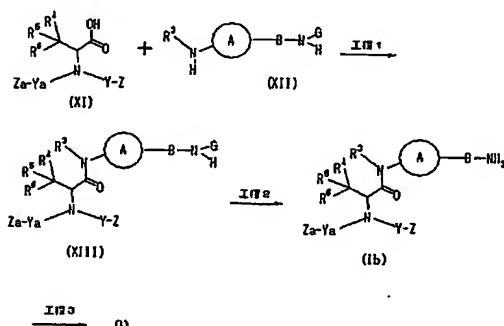
本反応は、前記工程 1 と同様にして行われる。

前記した化合物 (VII) は、自体公知の方法にしたがって製造することができる。

【0060】

[スキーム 2]

【化 13】



[式中、Gはアミノ基の保護基を、その他の記号は前記と同意義を示す]

Gで示されるアミノ基の保護基としては、例えば、ホルミル、 $C_{1-6}$ アルキルカルボニル (例、アセチル、プロピオニルなど)、 $C_{1-6}$ アルコキシカルボニル (例、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、tert-ブトキシ

カルボニルなど)、ベンゾイル、C<sub>7-10</sub>アラルキル-カルボニル(例、ベンジルカルボニルなど)、C<sub>7-14</sub>アラルキルオキシ-カルボニル(例、ベンジルオキシカルボニル、9-フルオレニルメトキシカルボニルなど)、トリチル、フタロイル、N,N-ジメチルアミノメチレン、シリル(例、トリメチルシリル、トリエチルシリル、ジメチルフェニルシリル、tert-ブチルジメチルシリル、tert-ブチルジエチルシリルなど)、C<sub>2-6</sub>アルケニル(例、1-アリルなど)などが挙げられる。これらの基は、1ないし3個のハロゲン原子(例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など)、C<sub>1-6</sub>アルコキシ(例、メトキシ、エトキシ、プロポキシなど)またはニトロなどで置換されていてもよい。アミノ基の保護基は、好ましくはトリフルオロアセチル、tert-ブトキシカルボニル、9-フルオレニルメトキシカルボニルなどである。

#### 【0061】

##### 工程1 (アミド化反応)

本工程では、化合物(XI)と化合物(XII)とを反応させることによって、化合物(XIII)を製造する。

本反応は、前記スキーム1の工程1におけるアミド化反応と同様に行われる。

##### 工程2 (脱保護反応)

本工程では、化合物(XIII)を脱保護反応に付すことにより、化合物(Ib)を製造する。本反応は、アミノ基の保護基であるGの種類により、自体公知の方法にしたがって行われる。

##### 工程3 (R<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>の導入)

本工程では、化合物(Ib)をアルキル化反応に付すことによって、化合物(I)を製造する。

本反応は、前記スキーム1の工程1におけるアルキル化反応または還元アルキル化反応と同様に行われる。

R<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>の導入は同一の反応により行っても、またそれぞれ異なる反応を用いて行ってもよい。

#### 【0062】

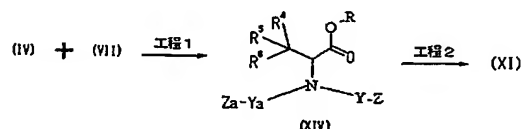


前記した化合物 (XII) は、自体公知の方法にしたがって製造することができる。

前記した化合物 (XI) は、例えば以下のスキーム 3 で示される方法にしたがって製造することができる。

[スキーム 3]

【化 1 4】



[式中の記号は前記と同意義を示す]

【0063】

工程 1 (式: -Ya-Za (各記号は前記と同意義を示す) で表される基の導入)

本工程では、化合物 (IV) と化合物 (VII) とを反応させることによって、化合物 (XIV) を製造する。

本反応は前記スキーム 1 の工程 1 と同様に行われる。

工程 2 (脱保護反応)

本工程では、化合物 (XIV) を脱保護反応に付すことにより、化合物 (XI) を製造する。本反応は、カルボキシル基の保護基である R の種類により、自体公知の方法にしたがって行われる。

【0064】

かくして得られた化合物 (I) において、分子内の官能基は、自体公知の化学反応を組み合わせることにより目的の官能基に変換することもできる。該化学反応の例としては、酸化反応、還元反応、アルキル化反応、加水分解反応、アミノ化反応、エステル化反応、アリールカップリング反応、脱保護反応などが挙げられる。

【0065】

前記「アルコール系溶媒」としては、例えば、メタノール、エタノール、イソプロパノール、tert-ブタノールなどが挙げられる。

前記「エーテル系溶媒」としては、例えば、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン (THF)、1, 4-ジオキサン、1, 2-ジメトキシエタンなどが挙げられる。

前記「ハロゲン化炭化水素系溶媒」としては、例えば、ジクロロメタン、クロホルム、1, 2-ジクロロエタン、四塩化炭素などが挙げられる。

前記「芳香族系溶媒」としては、例えば、ベンゼン、トルエン、キシレン、ピリジンなどが挙げられる。

前記「アミド系溶媒」としては、例えば、N, N-ジメチルホルムアミド (DMF)、N, N-ジメチルアセトアミド、N-メチルピロリドンなどが挙げられる。

前記「ケトン系溶媒」としては、例えば、アセトン、メチルエチルケトンなどが挙げられる。

前記「スルホキシド系溶媒」としては、例えば、ジメチルスルホキシド (DMSO) などが挙げられる。

前記「ニトリル系溶媒」としては、例えば、アセトニトリル、プロピオニトリルなどが挙げられる。

前記「エステル系溶媒」としては、例えば、酢酸エチルなどが挙げられる。

#### 【0066】

前記の各反応において、原料化合物が置換基としてアミノ基、カルボキシル基、ヒドロキシ基、カルボニル基を有する場合、これらの基にペプチド化学などで一般的に用いられるような保護基が導入されていてもよく、反応後に必要に応じて保護基を除去することにより目的化合物を得ることができる。

アミノ基の保護基としては、前記Gとして例示したものが挙げられる。

カルボキシル基の保護基としては、前記Rとして例示したものが挙げられる。

#### 【0067】

ヒドロキシ基の保護基としては、例えば、C<sub>1</sub>-6アルキル (例、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、tert-ブチルなど)、フェニル、トリチル、C<sub>7</sub>-10アラルキル (例、ベンジルなど)、ホルミル、C<sub>1</sub>-6アルキル-カルボニル (例、アセチル、プロピオニルなど)、ベンゾイル、C<sub>7</sub>-

10 アラルキルカルボニル (例、ベンジルカルボニルなど)、2-テトラヒドロピラニル、2-テトラヒドロフラニル、シリル (例、トリメチルシリル、トリエチルシリル、ジメチルフェニルシリル、tert-ブチルジメチルシリル、tert-ブチルジエチルシリルなど)、C<sub>2</sub>-6 アルケニル (例、1-アリルなど) などが挙げられる。これらの基は、1ないし3個のハロゲン原子 (例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など)、C<sub>1</sub>-6 アルキル (例、メチル、エチル、プロピルなど)、C<sub>1</sub>-6 アルコキシ (例、メトキシ、エトキシ、プロポキシなど) またはニトロなどで置換されていてもよい。

カルボニル基の保護基としては、例えば、環状アセタール (例、1, 3-ジオキサンなど)、非環状アセタール (例、ジ-C<sub>1</sub>-6 アルキルアセタールなど) などが挙げられる。

また、これらの保護基の除去方法は、自体公知の方法、例えば、プロテクティブ グループス イン オーガニック シンセシス (Protective Groups in Organic Synthesis), John Wiley and Sons 刊 (1980) に記載の方法などに準じて行えばよい。例えば、酸、塩基、紫外光、ヒドラジン、フェニルヒドラジン、N-メチルジチオカルバミン酸ナトリウム、テトラブチルアンモニウムフルオリド、酢酸パラジウム、トリアルキルシリルハライド (例、トリメチルシリルヨージド、トリメチルシリルプロミドなど) などを使用する方法、還元法などが用いられる。

#### 【0068】

化合物 (I) は、公知の手段、例えば、溶媒抽出、液性変換、転溶、晶出、再結晶、クロマトグラフィーなどによって単離精製することができる。

また、化合物 (I) の原料化合物 (前記スキーム 1、2 に記載の各種化合物) は、前記と同様の公知の手段などによって単離精製することができるが、単離することなくそのまま反応混合物として次の工程の原料として供されてもよい。

また、化合物 (I) は、水和物でも非水和物であってもよい。

化合物 (I) が、光学異性体、立体異性体、位置異性体、回轉異性体を含有する場合には、これらも化合物 (I) として含有されるとともに、自体公知の合成手法、分離手法によりそれぞれを単品として得ることができる。例えば、化合物

(I) に光学異性体が存在する場合には、該化合物から分割された光学異性体も化合物 (I) に包含される。

光学異性体は自体公知の方法により製造することができる。具体的には、光学活性な合成中間体を用いる、または、最終物のラセミ体を常法に従って光学分割することにより光学異性体を得る。

### 【0069】

光学分割法としては、自体公知の方法、例えば、分別再結晶法、キラルカラム法、ジアステレオマー法等が用いられる。

#### 1) 分別再結晶法

ラセミ体と光学活性な化合物（例えば、(+) -マンデル酸、(-) -マンデル酸、(+) -酒石酸、(-) -酒石酸、(+) -1-フェネチルアミン、(-) -1-フェネチルアミン、シンコニン、(-) -シンコニジン、ブルシンなど）と塩を形成させ、これを分別再結晶法によって分離し、所望により、中和工程を経てフリーの光学異性体を得る方法。

#### 2) キラルカラム法

ラセミ体またはその塩を光学異性体分離用カラム（キラルカラム）にかけて分離する方法。例えば液体クロマトグラフィの場合、ENANTIO-OVM（トーソー社製）あるいは、ダイセル社製 CHIRAL シリーズなどのキラルカラムに光学異性体の混合物を添加し、水、種々の緩衝液（例、リン酸緩衝液）、有機溶媒（例、エタノール、メタノール、イソプロパノール、アセトニトリル、トリフルオロ酢酸、ジエチルアミンなど）を単独あるいは混合した溶液として展開させることにより、光学異性体を分離する。また、例えばガスクロマトグラフィーの場合、CP-Chirasil-DeX CB（ジーエルサイエンス社製）などのキラルカラムを使用して分離する。

#### 3) ジアステレオマー法

ラセミ体の混合物を光学活性な試薬と化学反応によってジアステレオマーの混合物とし、これを通常の分離手段（例えば、分別再結晶、クロマトグラフィー法等）などを経て単一物質とした後、加水分解反応などの化学的な処理により光学活性な試薬部位を切り離すことにより光学異性体を得る方法。例えば、化合物（

I) が分子内にヒドロキシまたは 1, 2 級アミノを有する場合、該化合物と光学活性な有機酸 (例えば、MTPA [ $\alpha$ -メトキシ- $\alpha$ -(トリフルオロメチル)フェニル酢酸]、(-)-メントキシ酢酸等) などとを縮合反応に付すことにより、それぞれエステル体またはアミド体のジアステレオマーが得られる。一方、化合物 (I) がカルボン酸基を有する場合、該化合物と光学活性アミンまたはアルコール試薬とを縮合反応に付すことにより、それぞれアミド体またはエステル体のジアステレオマーが得られる。分離されたジアステレオマーは、酸加水分解あるいは塩基性加水分解反応に付すことにより、元の化合物の光学異性体に変換される。

#### 【0070】

化合物 (I) は、3 位に置換基:  $R^4$ 、 $R^5$  および  $R^6$  を有するプロパノイル基における 2 位および 3 位に光学活性中心を有し、該光学活性中心においてそれぞれ (R) 体と (S) 体とが存在する。このうち、(2R, 3S) 体が好ましい。

#### 【0071】

化合物 (I) は、優れたソマトスタチン受容体結合阻害作用 (すなわち、ソマトスタチン受容体作動作用および拮抗作用) を有する。ここで、ソマトスタチン受容体としては、ソマトスタチンサブタイプ 1、2、3、4、5 などが挙げられる。とりわけ、化合物 (I) は、選択的なソマトスタチンサブタイプ 2 受容体 (SSTR2) 結合阻害作用、なかでもソマトスタチンサブタイプ 2 受容体作動作用を有する。

#### 【0072】

すなわち、化合物 (I) は、ソマトスタチンが関与する様々な細胞内情報伝達系を介して作用する。該「細胞内情報伝達系」としては、例えばアデニレートシクラーゼ、 $K^+$ チャンネル、 $Ca^{2+}$ チャンネル、蛋白質脱リン酸化、ホスホリパーゼ C/イノシトール 3-リン酸産生系、MAP キナーゼ、 $Na^+/H^+$  交換系、ホスホリパーゼ A2、NF- $\kappa$ B などの転写因子が関与する細胞内情報伝達系などが挙げられる。また、化合物 (I) は、ソマトスタチンが関与する直接的または間接的な細胞増殖抑制作用またはアポトーシス作用も調節する。

さらに、化合物 (I) は、毒性も低く、哺乳動物 (例、ヒト、ウシ、ウマ、イ

ヌ、ネコ、サル、マウス、ラットなど、特にヒト)の各ソマトスタチン受容体に作用する(例えば、拮抗作用あるいは作動作用)ことにより、様々なホルモン、増殖因子、生理活性物質などの産生および(または)分泌を亢進あるいは抑制する。

該「ホルモン」としては、例えば、成長ホルモン(GH)、成長ホルモン遊離ホルモン(GHRH)、グレリン、甲状腺刺激ホルモン(TSH)、プロラクチン、インスリン、グルカゴンなどが挙げられる。該「増殖因子」としては、例えば、インスリンライクグロースファクター1(IGF-1)および血管内皮増殖因子(VEGF)などが挙げられる。該「生理活性物質」としては、例えば、バソアクティブインテスティナルポリペプチド(VIP);ガストリン;グルカゴン様ペプチド-1(GLP-1);グルコースディペンデントインスリノトロピックポリペプチド(GIP);アミリン;サブスタンスP;CCK(コレシストキニン);アミラーゼ;インターロイキン-6(IL-6)、インターロイキン-1(IL-1)などのインターロイキン類;TNF- $\alpha$ などのサイトカイン;カージオトロピンなどが挙げられる。

したがって、化合物(I)は、安全であり、前記細胞内情報伝達系の異常(例、過度の亢進または抑制を伴う疾患など)、細胞増殖制御の異常を伴う疾患、ホルモン、増殖因子、生理活性物質などの産生および(または)分泌の異常を伴う疾患、成長および免疫、胃腸、代謝機能などの亢進などに有用である。

### 【0073】

例えば、化合物(I)は、(1)先端巨大症、TSH産生腫瘍、非分泌性(非機能性)下垂体腫瘍、異所性ACTH(アドレノコルチコトロピン)産生腫瘍、髄様甲状腺癌、VIP産生腫瘍、グルカゴン産生腫瘍、ガストリン産生腫瘍、インスリノーマ、カルチノイドなどの腫瘍の治療薬、(2)糖尿病(例、インスリン依存型(I型)糖尿病、インスリン非依存型(II型)糖尿病など)あるいはこれらに関連した種々の疾患、すなわち糖尿病合併症(例、糖尿病性網膜症、糖尿病性腎症、糖尿病性神経障害、ドーン症候群、起立性低血圧症など)の治療薬、(3)高インスリン血症の改善または食欲の抑制などによる肥満、過食症などの治療薬、(4)急性膵炎、慢性膵炎、膵臓・腸フィステル、出血性潰瘍、消化性

潰瘍、胃炎、胃酸過多症、逆流性食道炎などの治療薬、（５）ヘリコバクター・ピロリ菌感染に伴う様々な症状の改善剤（例、ガストリン分泌亢進の抑制剤など）、（６）内視鏡胆道膵管造影に伴うアミラーゼの分泌抑制剤、さらには膵臓外科手術の予後治療薬、（７）小腸の吸収能低下、分泌亢進または消化管の運動能異常に起因する下痢（例、Short bowel 症候群など）、癌化学療法などの薬物に起因する下痢、先天性小腸萎縮に起因する下痢、VIP 産生腫瘍などの神経内分泌腫瘍に起因する下痢、AIDS に起因する下痢、骨髄移植などに伴う対宿主移植片反応に起因する下痢、糖尿病に起因する下痢、腹腔神経叢遮断に起因する下痢、全身性硬化症に起因する下痢、好酸球増加症に起因する下痢などの治療薬、（８）ダンピング症候群、過敏性大腸炎、クローン病、炎症性腸疾患などの治療薬、（９）腫瘍または癌（例、甲状腺癌、大腸癌、乳癌、前立腺癌、小細胞肺癌、非小細胞肺癌、膵臓癌、胃癌、胆管癌、肝臓癌、膀胱癌、卵巣癌、メラノーマ、骨肉腫、軟骨肉腫、悪性褐色細胞腫、神経芽細胞腫、脳腫瘍、胸腺腫、腎臓癌など）、白血病（例、好塩基性白血球の白血病・慢性リンパ性白血病、慢性骨髄性白血病、ホジキン病、非ホジキン性リンパ腫など）などの治療薬；該治療薬は、単独または他の制癌剤（例、タモキシフェン、LHRH アゴニスト、LHRH アンタゴニスト、インターフェロン- $\alpha$ 、 $\beta$  および  $\gamma$ 、インターロイキン-2 など）と併用して用いることができる、（１０）肥大性心筋症、動脈硬化症、心弁膜症、心筋梗塞（特に、経皮経管冠動脈形成術後の心解梗塞）、再血管形成の予防・治療薬、（１１）食道静脈瘤出血、肝硬変、末梢血管疾患の治療薬、（１２）免疫系に作用する生理活性物質（例、サブスタンス P、タヒキニン、サイトカインなど）の分泌の調節作用に基づき、例えば、全身性または局所性の炎症に伴う疾患（例、多発性動脈炎、リュウマチ性関節炎、乾せん、日焼け、湿疹、アレルギー（例、喘息、アトピー性皮膚炎、アレルギー性鼻炎など）など）の治療薬、（１３）神経調節因子の産生・分泌に影響を及ぼすことから、例えば、痴呆症（例、アルツハイマー病、アルツハイマー型老年期痴呆、血管性・多発性痴呆など）、精神分裂症、てんかん、うつ病、一般不安障害、睡眠障害、多発性硬化症などの治療薬、（１４）眼疾患（例、緑内障など）などの治療薬、（１５）急性バクテリア髄膜炎、急性ウイルス脳炎、成人呼吸促迫症候群、バクテ

リア肺炎、重症全身性真菌感染症、結核、脊髄損傷、骨折、肝不全、肺炎、アルコール性肝炎、A型肝炎、B型肝炎、C型肝炎、AIDS感染症、ヒトパピロームウイルス感染症、インフルエンザ感染症、癌転移、多発性骨髄腫、骨軟化症、骨粗しょう症、骨ペーチェット症、腎炎、腎不全、敗血症、敗血症ショック、高カルシウム血症、高コレステロール血症、高グリセリド血症、高脂血症、全身性エリテマトーサス、一過性脳虚血発作、アルコール性肝炎などの予防・治療薬として有用であり、(16)臓器移植、火傷、創傷、脱毛症などの治癒などにも用いられ、(17)慢性あるいは急性疼痛(例、術後疼痛、炎症性疼痛、歯痛、骨疾患(例、関節炎、リウマチ、骨粗鬆症など)にともなう疼痛)の抑制・緩和などのための鎮痛剤としても有用である。さらに、化合物(I)は、化合物(I)に直接または適当なスペーサーを介して放射性物質(例、 $^{123}\text{I}$ 、 $^{125}\text{I}$ 、 $^{111}\text{In}$ など)を導入することによって、ソマトスタチン受容体を有する腫瘍のイメージングに用いることができ、化合物(I)に直接または適当なスペーサーを介して制癌剤を導入することによって、ソマトスタチン受容体を有する腫瘍のターゲッティングに用いることもできる。

#### 【0074】

さらに、ソマトスタチンは、例えば、成長ホルモン、ガストリン、グルカゴンなどのホルモンの分泌に関与しており(特にSSTR2)、化合物(I)がソマトスタチン受容体拮抗作用を有する場合、これらのホルモンの分泌を促進する目的で化合物(I)を使用することができる。したがって、化合物(I)は、成長ホルモンやIGF-1の不足に起因する疾患や症状の予防・治療に用いることができる。

該「成長ホルモンやIGF-1の不足に起因する疾患・症状の予防・治療」としては、糖尿病(例、インスリン依存型(I型)糖尿病、インスリン非依存型(II型)糖尿病など)あるいはこれらに関連した種々の疾患、すなわち糖尿病合併症(例、糖尿病性網膜症、糖尿病性腎症、糖尿病性神経障害、ドーン症候群、起立性低血圧症など)の治療；糖質コルチコイドの異化副作用の防止；骨粗鬆症の予防・治療；免疫系の刺激(リンパ球などの血球の増加促進、抗菌作用や抗ウイルス作用の強化)、火傷、創傷治癒の促進；骨折治療の加速；急性または慢性腎



臓疾患の治療；成人あるいは幼児期の成長ホルモン不足に伴う疾患・症状（短身、成長遅延）の治療・改善；肥満症の治療；外科手術後の回復の促進；プラダー・ヴィリ症候群およびターナー症候群に関連する成長遅延の改善；子宮内成長遅延および骨格形成異常の治療；末梢神経障害の治療；ヌーナン症候群、精神分裂病、うつ病などの治療；アルツハイマー病やパーキンソン病などの神経変性疾患の治療・予防；肺不全および換気依存症の治療；吸収不良症候群の治療；ガンまたはAIDSなどによる悪液質および蛋白喪失の改善；TPN（合計非経口栄養）の際の患者の体重増加や蛋白質付着の促進；高インスリン血症の治療；排卵誘発の促進；更年期障害の改善；高齢者に対する体質改善（例、骨量の増加；運動能力の上昇；腎機能、心機能の改善；運動能力、精神活動性の上昇など）；心疾患の治療（例、心不全における心筋肥大、心機能の改善、拡張型心筋症における心筋量の増大など）などが挙げられる。

また、化合物（I）は、家畜などの哺乳動物に対して、成長の促進、ミルク生産の増加、免疫系刺激による抗菌・抗ウイルス作用の強化、羊における羊毛成長の刺激などに有用である。

化合物（I）は、とりわけ糖尿病または糖尿病合併症の予防・治療薬として有用である。

前記したように、化合物（I）は選択的なSSTR2結合阻害作用（好ましくは作動作用）を有するため、その優れたグルカゴン分泌抑制作用に基づいて、副作用のない糖尿病および糖尿病合併症（好ましくは糖尿病性腎症）の予防・治療薬として有用である。

さらに、化合物（I）は代謝安定性に優れ、持続的に薬効を発揮することができる。

#### 【0075】

化合物（I）は、各種併用薬剤とともに用いてもよい。

このような併用薬剤としては、例えば、「糖尿病治療薬」、「糖尿病合併症治療薬」、「抗肥満薬」、「高血圧治療薬」、「高脂血症治療薬」、「関節炎治療薬」、「抗不安薬」、「抗うつ薬」、「骨粗鬆症治療薬」などが挙げられる。これらの併用薬剤は、2種以上を適宜の割合で組合わせて用いてもよい。

上記「糖尿病治療薬」としては、例えば、インスリン抵抗性改善薬、インスリン分泌促進薬、ビッグアニド剤、インスリン、 $\alpha$ -グルコシダーゼ阻害薬、 $\beta$ 3 アドレナリン受容体作動薬、ジペプチジルペプチダーゼ I V 阻害剤、アミリンアゴニスト、ホスホチロシンホスファターゼ阻害剤、糖新生阻害剤、SGLT (sodium-glucose cotransporter) 阻害剤などが挙げられる。

インスリン抵抗性改善薬としては、例えば、ピオグリタゾンまたはその塩（好ましくは塩酸塩）、ロシグリタゾンまたはその塩（好ましくはマレイン酸塩）、レグリキサン (Reglixane) (JTT-501)、GI-262570、ネットグリタゾン (Netoglitazone) (MCC-555)、YM-440、DRF-2593、BM-13.1258、KRP-297、R-119702、CS-011、FK-614、W099/58510 に記載の化合物（例えば (E)-4-[4-(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリルメトキシ)ベンジルオキシイミノ]-4-フェニル酪酸）、テサグリタザール (Tesaglitazar) (AZ-242)、ラガグリタザール (Ragaglitazar) (NN-622)、BMS-298585、ONO-5816、LM-4156、MBX-102、LY-519818、MX-6054、LY-510929 などが挙げられる。

インスリン分泌促進薬としては、例えば、スルフォニル尿素剤が挙げられる。該スルフォニル尿素剤の具体例としては、例えば、トルブタミド、クロルプロパミド、トラザミド、アセトヘキサミド、グリクロピラミドおよびそのアンモニウム塩、グリベンクラミド、グリクラジド、グリメピリド、グリピザイド、グリブゾールなどが挙げられる。

上記以外にも、インスリン分泌促進薬としては、例えば、レパグリニド、ナテグリニド、ミチグリニド (KAD-1229)、JTT-608 などが挙げられる。

#### 【0076】

ビッグアニド剤としては、例えば、メトホルミン、ブホルミン、フェンホルミンなどが挙げられる。

インスリンとしては、例えば、ウシ、ブタの膵臓から抽出された動物インスリン；ブタの膵臓から抽出されたインスリンから酵素的に合成された半合成ヒトインスリン；大腸菌、イーストを用い遺伝子工学的に合成したヒトインスリンなどが挙げられる。インスリンとしては、0.45 から 0.9 (w/w) % の亜鉛を

含むインスリン亜鉛；塩化亜鉛，硫酸プロタミンおよびインスリンから製造されるプロタミンインスリン亜鉛なども用いられる。さらに、インスリンは、そのフラグメントあるいは誘導体（例、INS-1など）であってもよい。

なお、インスリンには、超速効型、速効型、二相型、中間型、持続型など種々のものが含まれるが、これらは患者の病態により適宜選択できる。

$\alpha$ -グルコシダーゼ阻害薬としては、例えば、アカルボース、ボグリボース、ミグリトール、エミグリテートなどが挙げられる。

$\beta$ 3 アドレナリン受容体作動薬としては、例えば、AJ-9677、BMS-196085、SB-226552、AZ40140、CL-316243、SR-58611-A、UL-TG-307などが挙げられる。

ジペプチジルペプチダーゼIV阻害剤としては、例えば、NVP-DPP-278、PT-100、NVP-DPP-728、LAF237、P32/98などが挙げられる。

アミリンアゴニストとしては、例えば、プラムリンチドなどが挙げられる。

ホスホチロシンホスファターゼ阻害剤としては、例えば、バナジン酸などが挙げられる。

糖新生阻害剤としては、例えば、グリコーゲンホスホリラーゼ阻害剤、グルコース-6-ホスファターゼ阻害剤、グルカゴン拮抗剤などが挙げられる。

SGLT (sodium-glucose cotransporter) 阻害剤としては、例えば、T-1095などが挙げられる。

上記以外にも、「糖尿病治療薬」としては、例えば、エルゴセット、レプチン、BAY-27-9955、GLP-1、Exendine-4などが挙げられる。

上記「糖尿病合併症治療薬」としては、例えば、アルドース還元酵素阻害薬、グリケーション阻害薬、プロテインキナーゼC阻害薬、神経栄養因子、神経栄養因子増加薬、神経再生促進薬などが挙げられる。

アルドース還元酵素阻害薬としては、例えば、トルレスタット；エパルレスタット；イミレスタット；ゼナレスタット；SNK-860；ゾボルレスタット；ARI-509；AS-3201などが挙げられる。

グリケーション阻害薬としては、例えば、ピマゲジン、ALT946、ピラト

キサチン、N-フェナシルチアゾリウム ブロマイド (ALT 766)、EXO-226などが挙げられる。

。プロテインキナーゼC阻害薬としては、例えば、LY-333531などが挙げられる。

。神経栄養因子としては、例えばNGF、NT-3、BDNFなどが挙げられる。

神経栄養因子増加薬としては、例えばWO 01/14372に記載のニューロトロフィン産生・分泌促進剤（例えば4-（4-クロロフェニル）-2-（2-メチル-1-イミダゾリル）-5-[3-（2-メチルフェノキシ）プロピル]オキサゾールなど）等）などが挙げられる。

神経再生促進薬としては、例えば、Y-128、VX-853、プロサプチド (prosaptide) などが挙げられる。

上記以外にも、「糖尿病合併症治療薬」としては、例えば、アルプロスタジル、塩酸チアプリド、シロスタゾール、塩酸メキシレチン、イコサペント酸エチル、メマンチン (memantine)、ピマゲドリン (pimagedline; ALT-711) などが挙げられる。

### 【0077】

上記「抗肥満薬」としては、例えば、腓リパーゼ阻害薬、中枢性抗肥満薬、ペプチド性食欲抑制薬、コレシストキニンアゴニストなどが挙げられる。

腓リパーゼ阻害薬としては、例えば、オルリスタットなどが挙げられる。

中枢性抗肥満薬としては、例えば、マジンドール、デキスフェンフルラミン、フルオキセチン、シブトラミン、バイアミン、フェンフルラミン、フェンテルミン、アンフェプラモン、デキサンフェタミン、フェニルプロパノールアミン、クロベンゾレックスなどが挙げられる。

ペプチド性食欲抑制薬としては、例えば、レプチン、CNTF（毛様体神経栄養因子）などが挙げられる。

コレシストキニンアゴニストとしては、例えば、リンチトリプト、FPL-15849などが挙げられる。

上記以外にも、「抗肥満薬」としては、例えば、リプスタチンなどが挙げられ

る。

上記「高血圧治療薬」としては、例えば、アンジオテンシン変換酵素阻害薬、カルシウム拮抗薬、カリウムチャンネル開口薬、アンジオテンシンII拮抗薬などが挙げられる。

アンジオテンシン変換酵素阻害薬としては、例えば、カプトプリル、エナラプリル、アラセプリル、(塩酸) デラプリル、リジノプリル、イミダプリル、ベナゼプリル、シラザプリル、テモカプリル、トランドラプリル、(塩酸) マニジピンなどが挙げられる。

カルシウム拮抗薬としては、例えば、ニフェジピン、アムロジピン、エホニジピン、ニカルジピンなどが挙げられる。

カリウムチャンネル開口薬としては、例えば、レブクロマカリム、L-27152、AL 0671、NIP-121などが挙げられる。

アンジオテンシンII拮抗薬としては、例えば、ロサルタン、カンデサルタンシレキシチル、バルサルタン、イルベサルタン、CS-866、E4177などが挙げられる。

#### 【0078】

上記「高脂血症治療薬」としては、例えば、HMG-C o A還元酵素阻害薬、フィブラート系化合物、スクアレン合成酵素阻害剤などが挙げられる。

HMG-C o A還元酵素阻害薬としては、例えば、プラバスタチン、シンバスタチン、ロバスタチン、アトルバスタチン、フルバスタチン、リバンチル、セリバスタチン、イタバスタチン、ZD-4522またはそれらの塩(例、ナトリウム塩など)などが挙げられる。

フィブラート系化合物としては、例えば、ベザフィブラート、クリノフィブラート、クロフィブラート、シンフィブラートなどが挙げられる。

スクアレン合成酵素阻害剤としては、例えば、WO 97/10224に記載の化合物(例、N-[[(3R,5S)-1-(3-アセトキシ-2,2-ジメチルプロピル)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼピン-3-イル] アセチル] ピペリジン-4-酢酸など)などが挙げられる。

上記「関節炎治療薬」としては、例えば、イブプロフェンなどが挙げられる。

上記「抗不安薬」としては、例えば、クロルジアゼポキシド、ジアゼパム、オキサゾラム、メダゼパム、クロキサゾラム、プロマゼパム、ロラゼパム、アルプラゾラム、フルジアゼパムなどが挙げられる。

上記「抗うつ薬」としては、例えば、フルオキセチン、フルボキサミン、イミプラミン、パロキセチン、サートラリンなどが挙げられる。

上記「骨粗鬆症治療薬」としては、例えば、ビスホスホネート系薬剤、ビタミンD製剤、カルシトニン製剤、PTH製剤、オステンなどが挙げられる。

上記以外にも、併用薬剤としては、「他の成長ホルモン分泌を促進するホルモン（例えば、GHRH）、GH、IGF-1」、「サイトカイン類あるいはサイトカイン作用増強剤」などが挙げられる。

#### 【0079】

前記した併用薬剤の投与時期は限定されず、化合物（I）と併用薬剤とを、投与対象に対し、同時に投与してもよいし、時間差をおいて投与してもよい。併用薬剤の投与量は、临床上用いられている投与量に準ずればよく、投与対象、投与ルート、疾患、組み合わせ等により適宜選択することができる。

併用薬剤の投与形態は、特に限定されず、投与時に、化合物（I）と併用薬剤とが組み合わせられていればよい。このような投与形態としては、例えば、1）化合物（I）と併用薬剤とを同時に製剤化して得られる単一の製剤の投与、2）化合物（I）と併用薬剤とを別々に製剤化して得られる2種の製剤の同一投与経路での同時投与、3）化合物（I）と併用薬剤とを別々に製剤化して得られる2種の製剤の同一投与経路での時間差をおいての投与、4）化合物（I）と併用薬剤とを別々に製剤化して得られる2種の製剤の異なる投与経路での同時投与、5）化合物（I）と併用薬剤とを別々に製剤化して得られる2種の製剤の異なる投与経路での時間差をおいての投与（例えば、化合物（I）；併用薬剤の順序での投与、あるいは逆の順序での投与）などが挙げられる。

化合物（I）と併用薬剤との配合比は、投与対象、投与ルート、疾患等により適宜選択することができる。

また、化合物（I）を更年期障害の改善に用いる場合、例えば、ホルモン補充療法（例えば、エストロジェン剤、ラロキシフェン、タモキシフェンによる治療

法)と併用することが出来る。

### 【0080】

本発明の医薬組成物は、自体公知の手段に従って製造することができる。該医薬組成物は、通常、化合物(I)と薬理学的に許容される担体とを、自体公知の製剤化手段にしたがって、混合することによって製造される。

医薬組成物の剤型としては、例えば錠剤(糖衣錠、フィルムコーティング錠を含む)、散剤、顆粒剤、カプセル剤(ソフトカプセルを含む)、液剤、注射剤、坐剤、徐放剤(徐放性マイクロカプセルなど)などが挙げられる。化合物(I)および本発明の医薬組成物は、経口的または非経口的(例、局所、直腸、静脈投与等)に安全に投与することができる。

本発明の医薬組成物中、化合物(I)の含有量は、組成物全体の0.1~100重量%である。

化合物(I)および本発明の医薬組成物の投与量は、投与対象、投与ルート、疾患などにより異なるが、例えば、これらを糖尿病または糖尿病合併症の治療薬として成人(約60kg)に経口投与する場合、化合物(I)として、約0.1~500mg、好ましくは約1~100mg、さらに好ましくは5~100mg投与することが好ましい。これらの量は1日1~数回に分けて投与することができる。

### 【0081】

本発明の医薬組成物の製造に用いられる薬理学的に許容される担体としては、製剤素材として慣用の各種有機あるいは無機担体物質が挙げられ、例えば、固形製剤における賦形剤、滑沢剤、結合剤、崩壊剤；液状製剤における溶剤、溶解補助剤、懸濁化剤、等張化剤、緩衝剤、無痛化剤などが挙げられる。また、必要に応じて、防腐剤、抗酸化剤、着色剤、甘味剤、吸着剤、湿潤剤などの添加物を用いることもできる。

賦形剤としては、例えば、乳糖、白糖、D-マンニトール、デンプン、コーンスターチ、結晶セルロース、軽質無水ケイ酸などが挙げられる。

滑沢剤としては、例えば、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、タルク、コロイドシリカなどが挙げられる。

結合剤としては、例えば、結晶セルロース、白糖、D-マンニトール、デキストリン、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポリビニルピロリドン、デンプン、ショ糖、ゼラチン、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウムなどが挙げられる。

崩壊剤としては、例えば、デンプン、カルボキシメチルセルロース、カルボキシメチルセルロースカルシウム、クロスカルメロースナトリウム、カルボキシメチルスターチナトリウム、L-ヒドロキシプロピルセルロースなどが挙げられる。

溶剤としては、例えば、注射用水、アルコール、プロピレングリコール、マクロゴール、ゴマ油、トウモロコシ油などが挙げられる。

溶解補助剤としては、例えば、ポリエチレングリコール、プロピレングリコール、D-マンニトール、安息香酸ベンジル、エタノール、トリスアミノメタン、コレステロール、トリエタノールアミン、炭酸ナトリウム、クエン酸ナトリウムなどが挙げられる。

懸濁化剤としては、例えば、ステアリルトリエタノールアミン、ラウリル硫酸ナトリウム、ラウリルアミノプロピオン酸、レシチン、塩化ベンザルコニウム、塩化ベンゼトニウム、モノステアリン酸グリセリンなどの界面活性剤；例えば、ポリビニルアルコール、ポリビニルピロリドン、カルボキシメチルセルロースナトリウム、メチルセルロース、ヒドロキシメチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロースなどの親水性高分子などが挙げられる。

等張化剤としては、例えば、ブドウ糖、D-ソルビトール、塩化ナトリウム、グリセリン、D-マンニトールなどが挙げられる。

緩衝剤としては、例えば、リン酸塩、酢酸塩、炭酸塩、クエン酸塩などの緩衝液などが挙げられる。

無痛化剤としては、例えば、ベンジルアルコールなどが挙げられる。

防腐剤としては、例えば、パラオキシ安息香酸エステル類、クロロブタノール、ベンジルアルコール、フェネチルアルコール、デヒドロ酢酸、ソルビン酸などが挙げられる。



抗酸化剤としては、例えば、亜硫酸塩、アスコルビン酸などが挙げられる。

着色剤としては、例えば、水溶性食用タール色素（例、食用赤色 2 号および 3 号、食用黄色 4 号および 5 号、食用青色 1 号および 2 号などの食用色素）、水不溶性レーキ色素（例、前記水溶性食用タール色素のアルミニウム塩）、天然色素（例、 $\beta$ -カロチン、クロロフィル、ベンガラ）などが挙げられる。

甘味剤としては、例えば、サッカリンナトリウム、グリチルリチン酸二カリウム、アスパルテーム、ステビアなどが挙げられる。

## 【0082】

### 【発明の実施の形態】

本発明は、さらに以下の参考例、実施例、製剤例、実験例によって詳しく説明されるが、これらは本発明を限定するものではなく、また本発明の範囲を逸脱しない範囲で変化させてもよい。

以下の参考例、実施例中の「室温」は 0 ないし 30℃を示し、有機層の乾燥には無水硫酸マグネシウムまたは無水硫酸ナトリウムを用いた。「%」は特記しない限り重量パーセントを意味する。また、混合溶媒を用いる場合の溶媒比は、容積比を示す。

マスペクトルは、ESIにより測定した。

## 【0083】

本文中で用いられているその他の略号は下記の意味を示す。

s : シングレット (singlet)

d : ダブルレット (doublet)

t : トリプレット (triplet)

m : マルチプレット (multiplet)

J : カップリング定数 (coupling constant)

Hz : ヘルツ (Hertz)

CDCl<sub>3</sub>: 重クロロホルム

DMSO-d<sub>6</sub>: 重ジメチルスルホキシド

THF : テトラヒドロフラン

WSC : 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル) カルボジイ

ミド 塩酸塩

HOBt: 1-ヒドロキシー-1H-ベンゾトリアゾール

IPE: ジイソプロピルエーテル

Me: メチル

Et: エチル

$^1\text{H-NMR}$ : プロトン核磁気共鳴

(通常フリー体を  $\text{CDCl}_3$  中で測定した。)

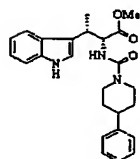
【0084】

### 【実施例】

#### 参考例1

(2R, 3S)-3-(1H-インドール-3-イル)-2-(((4-フェニル-1-ピペリジニル)カルボニル)アミノ)ブタン酸メチル

#### 【化15】



(2R, 3S)-2-アミノ-3-(1H-インドール-3-イル)ブタン酸メチル (325 mg) とジイソプロピルエチルアミン (0.293 mL) のアセトニトリル (10 mL) 溶液に、氷冷下炭酸 $\text{N,N'}$ -ジスクシンイミジル (390 mg) を添加し、1時間攪拌した。この溶液に4-フェニルピペリジン 塩酸塩 (332 mg) とDBU (0.252 mL) のアセトニトリル (1 mL) 溶液およびジイソプロピルエチルアミン (0.293 mL) を氷冷下添加した。反応溶液を室温で16時間攪拌し、飽和炭酸水素ナトリウム溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒; 酢酸エチル) で精製して無色アモルファスを得た (0.66 g, 収率100%)。

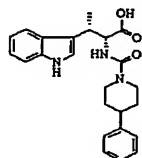
$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 1.50 (d,  $J = 7.3$  Hz, 3 H), 1.54 - 1.69 (m, 2 H), 1.77 - 1.81 (m, 2 H), 2.57 - 2.67 (m, 1 H), 2.73 - 2.88 (m, 2 H), 3.62 (s, 3 H), 3.64 - 3.71 (m, 1 H), 3.89 - 3.95 (m, 1 H), 4.01 - 4.08 (m, 1 H), 4.83 (dd,  $J = 8.1, 5.4$  Hz, 1 H), 5.01 (d,  $J = 8.8$  Hz, 1 H),

7.02 (d,  $J = 2.4$  Hz, 1 H), 7.07 – 7.22 (m, 5 H), 7.27 – 7.36 (m, 3 H), 7.62 (d,  $J = 7.3$  Hz, 1 H), 8.14 (s, 1 H).

#### 参考例2

(2R, 3S)-3-(1H-インドール-3-イル)-2-(((4-フェニル-1-ピペリジニル)カルボニル)アミノ)ブタン酸

#### 【化16】



(2R, 3S)-3-(1H-インドール-3-イル)-2-(((4-フェニル-1-ピペリジニル)カルボニル)アミノ)ブタン酸メチル (0.65 g) のメタノール (10 mL) 溶液に2規定水酸化ナトリウム水 (2 mL) を室温で加え、3時間攪拌した。反応液を1規定塩酸 (4 mL) で中和した後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を乾燥 ( $\text{MgSO}_4$ ) 後、減圧下溶媒を留去した。残さをメタノールに溶解した後、攪拌しながら水に滴下した。生じた沈殿物をろ取、乾燥して無色アモルファスを得た (544 mg, 収率96%)。

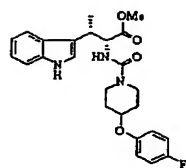
$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm: 1.34 (d,  $J = 6.9$  Hz, 3 H), 1.40 – 1.53 (m, 2 H), 1.67 – 1.71 (m, 2 H), 2.62 – 2.79 (m, 3 H), 3.52 – 3.62 (m, 1 H), 4.10 (t,  $J = 14.2$  Hz, 2 H), 4.47 (t,  $J = 7.6$  Hz, 1 H), 6.28 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1 H), 6.96 (t,  $J = 6.9$  Hz, 1 H), 7.04 (t,  $J = 7.5$  Hz, 1 H), 7.14 – 7.19 (m, 4 H), 7.26 – 7.33 (m, 3 H), 7.54 (d,  $J = 8.1$  Hz, 1 H), 10.81 (s, 1 H), 12.20 (s, 1 H).

#### 【0085】

#### 参考例3

(2R, 3S)-2-(((4-(4-フルオロフェノキシ)-1-ピペリジニル)カルボニル)アミノ)-3-(1H-インドール-3-イル)ブタン酸メチル

## 【化 17】



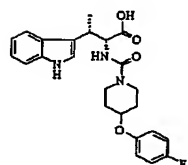
参考例1と同様にして、表題化合物を製造した。

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 1.49 (d,  $J = 7.3$  Hz, 3 H), 1.65 - 1.76 (m, 2 H), 1.79 - 1.91 (m, 2 H), 3.14 - 3.29 (m, 2 H), 3.44 - 3.70 (m, 5 H), 4.31 - 4.38 (m, 1 H), 4.80 (dd,  $J = 8.3, 5.1$  Hz, 1 H), 4.98 (d,  $J = 8.3$  Hz, 1 H), 6.80 - 6.85 (m, 2 H), 6.93 - 7.02 (m, 3 H), 7.07 - 7.20 (m, 2 H), 7.35 (d,  $J = 8.1$  Hz, 1 H), 7.61 (d,  $J = 7.3$  Hz, 1 H), 8.11 (s, 1 H).

## 参考例4

(2R,3S)-2-(((4-(4-フルオロフェノキシ)-1-ピペリジニル)カルボニル)アミノ)-3-(1H-インドール-3-イル)ブタン酸

## 【化 18】



参考例2と同様にして、表題化合物を製造した。

$^1\text{H}$  NMR (200 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  ppm: 1.33 (d,  $J = 7.0$  Hz, 3 H), 1.36 - 1.56 (m, 3 H), 1.79 - 1.90 (m, 2 H), 3.03 - 3.20 (m, 2 H), 3.56 - 3.77 (m, 3 H), 4.45 (t,  $J = 7.7$  Hz, 2 H), 6.36 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1 H), 6.92 - 7.16 (m, 7 H), 7.32 (d,  $J = 7.3$  Hz, 1 H), 7.54 (d,  $J = 7.3$  Hz, 1 H), 10.80 (s, 1 H), 12.12 (s, 1 H).

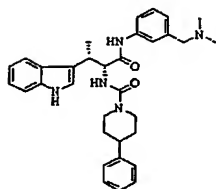
## 【0086】

## 実施例1

N-((1R,2S)-1-(((3-((ジメチルアミノ)メチル)フェニル)アミノ)カルボニル)-2-

(1H-インドール-3-イル)プロピル)-4-フェニル-1-ピペリジincarボキサミド

【化19】



(2R, 3S)-3-(1H-インドール-3-イル)-2-(((4-フェニル-1-ピペリジニル)カルボニル)アミノ)ブタン酸 (95 mg), 3-((ジメチルアミノ)メチル)アニリン・2塩酸塩 (50 mg) および WSC (65 mg)、HOBt (45 mg) のアセトニトリル (1 mL) - THF (1 mL) 混合溶液にトリエチルアミン (0.062 mL) を加え、室温で16時間攪拌した。反応溶液を10 %炭酸ナトリウム溶液 (1.5 mL) にあけ、酢酸エチル (3 mL) で抽出した。抽出液を乾燥 (MgSO<sub>4</sub>) 後、減圧下溶媒を留去した。残さをカラムクロマトグラフィー (アミノプロピルシリカゲル、溶出液: ヘキサン/酢酸エチル = 5/1 ~ 1/1 ~ 1/4 ~ 酢酸エチル) で精製した。得られた残さを酢酸エチル/IPEで洗浄し、題記化合物を白色結晶として得た (48 mg, 収率40%)。

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1.57 (d, J = 7.2 Hz, 3 H), 1.62 - 1.68 (m, 2 H), 1.83 (d, J = 12.0 Hz, 2 H), 2.20 (s, 6 H), 2.60 - 2.70 (m, 1 H), 2.78 - 2.94 (m, 2 H), 3.30 (s, 2 H), 3.54 - 3.64 (m, 1 H), 4.03 (d, J = 13.7 Hz, 1 H), 4.15 (d, J = 12.7 Hz, 1 H), 4.82 (t, J = 8.4 Hz, 1 H), 5.48 (d, J = 8.1 Hz, 1 H), 6.93 (d, J = 7.3 Hz, 1 H), 6.99 - 7.03 (m, 2 H), 7.08 - 7.23 (m, 6 H), 7.27 - 7.34 (m, 4 H), 7.72 (s, 1 H), 7.76 (d, J = 1.8 Hz, 1 H), 8.39 (m, 1 H).

LC/MS (ESI) m/z 538 (M+H<sup>+</sup>).

【0087】

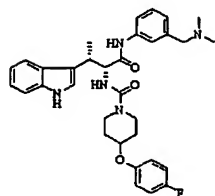
以下の実施例2~52に記載の化合物は実施例1と同様にして製造した。

実施例2

N-((1R, 2S)-1-(((3-((ジメチルアミノ)メチル)フェニル)アミノ)カルボニル)-2-

(1H-インドール-3-イル)プロピル)-4-(4-フルオロフェノキシ)-1-ピペリジんカルボキサミド

【化 20】



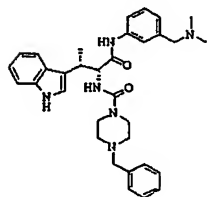
$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm: 1.30 (d,  $J = 7.1$  Hz, 3 H), 1.35 - 1.55 (m, 2 H), 1.78-1.93 (m, 2 H), 2.13 (s, 6 H), 3.04 - 3.22 (m, 2 H), 3.33 (s, 2 H), 3.53 - 3.64 (m, 1 H), 3.64 - 3.80 (s, 2 H), 4.40 - 4.53 (m, 1 H), 4.61 (t,  $J = 8.7$  Hz, 1 H), 6.54 (d,  $J = 8.8$  Hz, 1 H), 6.84 - 7.03 (m, 4 H), 7.04 - 7.17 (m, 3 H), 7.22 - 7.29 (m, 2 H), 7.31 - 7.40 (m, 2 H), 7.58 (d,  $J = 7.8$  Hz, 1 H), 9.81 (s, 1 H), 10.75 - 10.82 (m, 1 H).

LC/MS (ESI)  $m/z$  572 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ).

実施例3

4-ベンジル-N-((1R, 2S)-1-(((3-((ジメチルアミノ)メチル)フェニル)アミノ)カルボニル)-2-(1H-インドール-3-イル)プロピル)-1-ピペラジんカルボキサミド

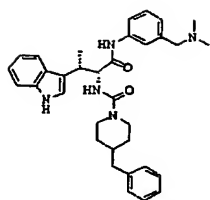
【化 21】



実施例4

4-ベンジル-N-((1R, 2S)-1-(((3-((ジメチルアミノ)メチル)フェニル)アミノ)カルボニル)-2-(1H-インドール-3-イル)プロピル)-1-ピペリジんカルボキサミド

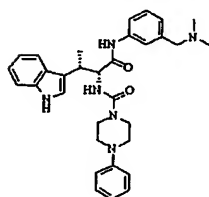
## 【化 2 2】



## 実施例5

N-((1R, 2S)-1-(((3-((ジメチルアミノ)メチル)フェニル)アミノ)カルボニル)-2-(1H-インドール-3-イル)プロピル)-4-フェニル-1-ピペラジンカルボキサミド

## 【化 2 3】

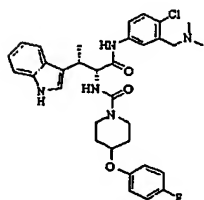


## 【0088】

## 実施例6

N-((1R, 2S)-1-(((4-クロロ-3-((ジメチルアミノ)メチル)フェニル)アミノ)カルボニル)-2-(1H-インドール-3-イル)プロピル)-4-(4-フルオロフェノキシ)-1-ペリジンカルボキサミド

## 【化 2 4】

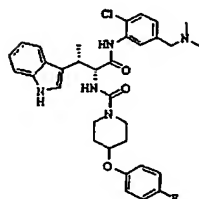


## 実施例7

N-((1R, 2S)-1-(((2-クロロ-5-((ジメチルアミノ)メチル)フェニル)アミノ)カルボニル)-2-(1H-インドール-3-イル)プロピル)-4-(4-フルオロフェノキシ)-1-ピ

ペリジンカルボキサミド

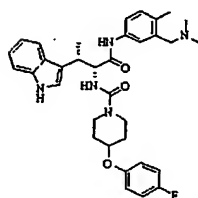
## 【化 2 5】



## 実施例8

N-((1R, 2S)-1-(((3-((ジメチルアミノ)メチル)-4-メチルフェニル)アミノ)カルボニル)-2-(1H-インドール-3-イル)プロピル)-4-(4-フルオロフェノキシ)-1-ピペリジンカルボキサミド

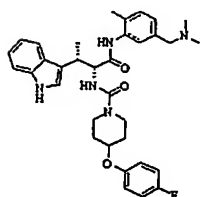
## 【化 2 6】



## 実施例9

N-((1R, 2S)-1-(((5-((ジメチルアミノ)メチル)-2-メチルフェニル)アミノ)カルボニル)-2-(1H-インドール-3-イル)プロピル)-4-(4-フルオロフェノキシ)-1-ピペリジンカルボキサミド

## 【化 2 7】



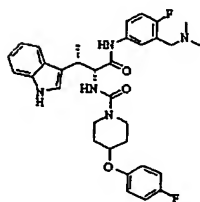
## 【0089】

## 実施例10



N-((1R, 2S)-1-(((3-((ジメチルアミノ)メチル)-4-フルオロフェニル)アミノ)カルボニル)-2-(1H-インドール-3-イル)プロピル)-4-(4-フルオロフェノキシ)-1-ピペリジんカルボキサミド

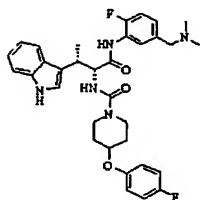
## 【化 28】



## 実施例11

N-((1R, 2S)-1-(((5-((ジメチルアミノ)メチル)-2-フルオロフェニル)アミノ)カルボニル)-2-(1H-インドール-3-イル)プロピル)-4-(4-フルオロフェノキシ)-1-ピペリジんカルボキサミド

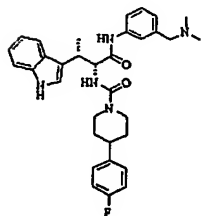
## 【化 29】



## 実施例12

N-((1R, 2S)-1-(((3-((ジメチルアミノ)メチル)フェニル)アミノ)カルボニル)-2-(1H-インドール-3-イル)プロピル)-4-(4-フルオロフェニル)-1-ピペリジんカルボキサミド

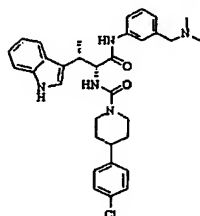
## 【化 30】



## 実施例13

4-(4-クロロフェニル)-N-((1R, 2S)-1-(((3-((ジメチルアミノ)メチル)フェニル)アミノ)カルボニル)-2-(1H-インドール-3-イル)プロピル)-1-ピペリジンカルボキサミド

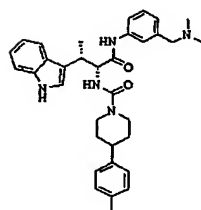
## 【化31】



## 実施例14

N-((1R, 2S)-1-(((3-((ジメチルアミノ)メチル)フェニル)アミノ)カルボニル)-2-(1H-インドール-3-イル)プロピル)-4-(4-メチルフェニル)-1-ピペリジンカルボキサミド

## 【化32】

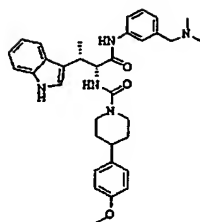


## 【0090】

## 実施例15

N-((1R, 2S)-1-(((3-((ジメチルアミノ)メチル)フェニル)アミノ)カルボニル)-2-(1H-インドール-3-イル)プロピル)-4-(4-メトキシフェニル)-1-ピペリジンカルボキサミド

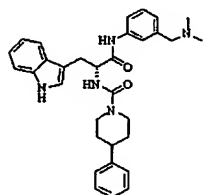
## 【化 3 3】



## 実施例16

N-((1R)-2-((3-((ジメチルアミノ)メチル)フェニル)アミノ)-1-(1H-インドール-3-イルメチル)-2-オキソエチル)-4-フェニル-1-ピペリジンカルボキサミド

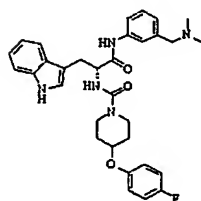
## 【化 3 4】



## 実施例17

N-((1R)-2-((3-((ジメチルアミノ)メチル)フェニル)アミノ)-1-(1H-インドール-3-イルメチル)-2-オキソエチル)-4-(4-フルオロフェノキシ)-1-ピペリジンカルボキサミド

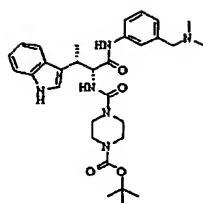
## 【化 3 5】



## 実施例18

tert-ブチル 4-((((1R, 2S)-1-(((3-((ジメチルアミノ)メチル)フェニル)アミノ)カルボニル)-2-(1H-インドール-3-イル)プロピル)アミノ)カルボニル)-1-ピペラジンカルボキシレート

## 【化 3 6】

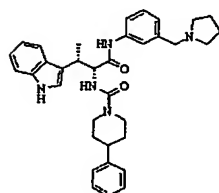


## 【0091】

## 実施例19

N-((1R, 2S)-2-((1H-インドール-3-イル)-1-(((3-(1-ピロリジニルメチル)フェニル)アミノ)カルボニル)プロピル)-4-フェニル-1-ピペリジンカルボキサミド

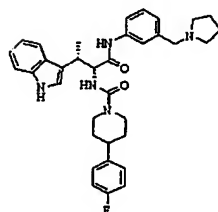
## 【化 3 7】



## 実施例20

4-(4-フルオロフェニル)-N-((1R, 2S)-2-((1H-インドール-3-イル)-1-(((3-(1-ピロリジニルメチル)フェニル)アミノ)カルボニル)プロピル)-1-ピペリジンカルボキサミド

## 【化 3 8】

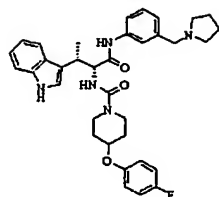


## 実施例21

4-(4-フルオロフェノキシ)-N-((1R, 2S)-2-((1H-インドール-3-イル)-1-(((3-(1-ピロリジニルメチル)フェニル)アミノ)カルボニル)プロピル)-1-ピペリジンカルボキサミド

ボキサミド

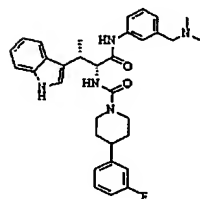
【化 39】



実施例22

N-((1R,2S)-1-(((3-((ジメチルアミノ)メチル)フェニル)アミノ)カルボニル)-2-(1H-インドール-3-イル)プロピル)-4-(3-フルオロフェニル)-1-ピペリジンカルボキサミド

【化 40】

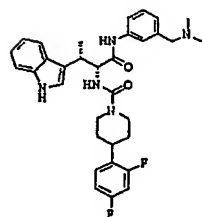


【0092】

実施例23

4-(2,4-ジフルオロフェニル)-N-((1R,2S)-1-(((3-((ジメチルアミノ)メチル)フェニル)アミノ)カルボニル)-2-(1H-インドール-3-イル)プロピル)-1-ピペリジンカルボキサミド

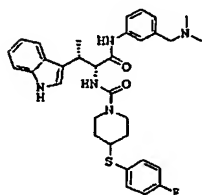
【化 41】



実施例24

N-((1R, 2S)-1-(((3-((ジメチルアミノ)メチル)フェニル)アミノ)カルボニル)-2-(1H-インドール-3-イル)プロピル)-4-((4-フルオロフェニル)チオ)-1-ピペリジンカルボキサミド

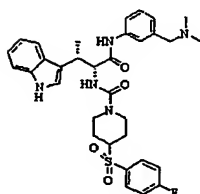
## 【化 4 2】



## 実施例25

N-((1R, 2S)-1-(((3-((ジメチルアミノ)メチル)フェニル)アミノ)カルボニル)-2-(1H-インドール-3-イル)プロピル)-4-((4-フルオロフェニル)スルホニル)-1-ピペリジンカルボキサミド

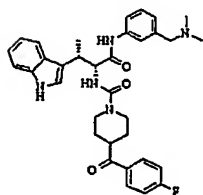
## 【化 4 3】



## 実施例26

N-((1R, 2S)-1-(((3-((ジメチルアミノ)メチル)フェニル)アミノ)カルボニル)-2-(1H-インドール-3-イル)プロピル)-4-(4-フルオロベンゾイル)-1-ピペリジンカルボキサミド

## 【化 4 4】

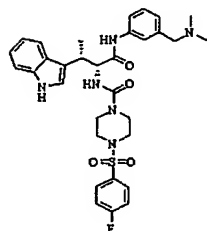


【0093】

## 実施例27

N-((1R, 2S)-1-(((3-((ジメチルアミノ)メチル)フェニル)アミノ)カルボニル)-2-(1H-インドール-3-イル)プロピル)-4-((4-フルオロフェニル)スルホニル)-1-ピペラジンカルボキサミド

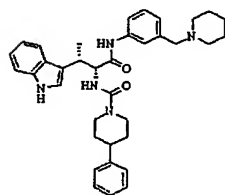
【化45】



## 実施例28

N-((1R, 2S)-2-(1H-インドール-3-イル)-1-(((3-(1-ピペリジニルメチル)フェニル)アミノ)カルボニル)プロピル)-4-フェニル-1-ピペリジンカルボキサミド

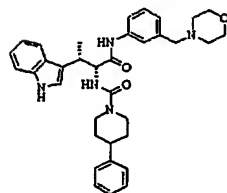
【化46】



## 実施例29

N-((1R, 2S)-2-(1H-インドール-3-イル)-1-(((3-(4-モルフォリニルメチル)フェニル)アミノ)カルボニル)プロピル)-4-フェニル-1-ピペリジンカルボキサミド

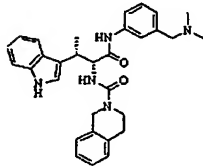
【化47】



## 実施例30

N-((1R, 2S)-1-(((3-((ジメチルアミノ)メチル)フェニル)アミノ)カルボニル)-2-(1H-インドール-3-イル)プロピル)-3,4-ジヒドロ-2(1H)-イソキノリンカルボキサミド

## 【化48】

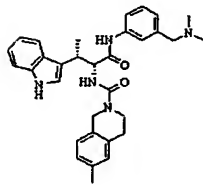


## 【0094】

## 実施例31

N-((1R, 2S)-1-(((3-((ジメチルアミノ)メチル)フェニル)アミノ)カルボニル)-2-(1H-インドール-3-イル)プロピル)-6-メチル-3,4-ジヒドロ-2(1H)-イソキノリンカルボキサミド

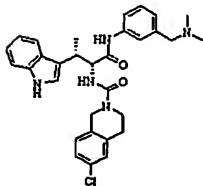
## 【化49】



## 実施例32

6-クロロ-N-((1R, 2S)-1-(((3-((ジメチルアミノ)メチル)フェニル)アミノ)カルボニル)-2-(1H-インドール-3-イル)プロピル)-3,4-ジヒドロ-2(1H)-イソキノリンカルボキサミド

## 【化50】

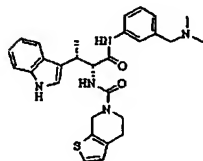




## 実施例33

N-((1R, 2S)-1-(((3-((ジメチルアミノ)メチル)フェニル)アミノ)カルボニル)-2-(1H-インドール-3-イル)プロピル)-4,7-ジヒドロチエノ[2,3-c]ピリジン-6(5H)-カルボキサミド

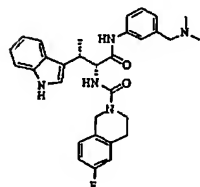
## 【化51】



## 実施例34

N-((1R, 2S)-1-(((3-((ジメチルアミノ)メチル)フェニル)アミノ)カルボニル)-2-(1H-インドール-3-イル)プロピル)-6-フルオロ-3,4-ジヒドロ-2(1H)-イソキノリンカルボキサミド

## 【化52】

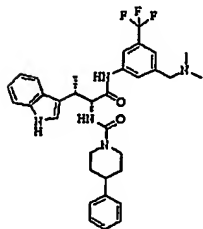


## 【0095】

## 実施例35

N-((1R, 2S)-1-(((3-((ジメチルアミノ)メチル)-5-(トリフルオロメチル)フェニル)アミノ)カルボニル)-2-(1H-インドール-3-イル)プロピル)-4-フェニル-1-ペリジんカルボキサミド

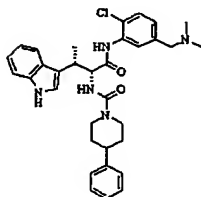
## 【化53】



## 実施例36

N-((1R, 2S)-1-(((2-クロロ-5-((ジメチルアミノ)メチル)フェニル)アミノ)カルボニル)-2-(1H-インドール-3-イル)プロピル)-4-フェニル-1-ピペリジンカルボキサミド

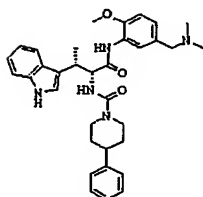
## 【化54】



## 実施例37

N-((1R, 2S)-1-(((5-((ジメチルアミノ)メチル)-2-メトキシフェニル)アミノ)カルボニル)-2-(1H-インドール-3-イル)プロピル)-4-フェニル-1-ピペリジンカルボキサミド

## 【化55】



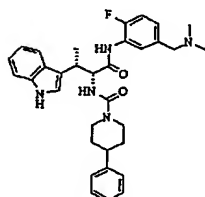
$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 1.57 (d,  $J = 7.2$  Hz, 3 H), 1.60 - 1.70 (m, 2 H), 1.82 - 1.87 (m, 2 H), 2.20 (s, 6 H), 2.61 - 2.72 (m, 1 H), 2.81 - 2.95 (m, 2 H), 3.31 (s, 2 H), 3.50 - 3.61 (m, 4 H), 4.04 - 4.17 (m, 2 H), 4.94 (t,  $J = 8.0$  Hz, 1 H), 5.38 - 5.41 (m, 1 H), 6.65 (d,  $J = 8.5$  Hz, 1 H), 6.91 (dd,  $J = 8.4, 2.1$  Hz, 1 H), 7.08 (d,  $J = 2.4$  Hz, 1 H), 7.10 - 7.24 (m, 5 H), 7.29 - 7.34 (m, 3 H), 7.78 - 7.81 (m, 2 H), 8.10 - 8.13 (m, 2 H).

LC/MS (ESI)  $m/z$  568 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ).

## 実施例38

N-((1R, 2S)-1-(((5-((ジメチルアミノ)メチル)-2-フルオロフェニル)アミノ)カルボニル)-2-(1H-インドール-3-イル)プロピル)-4-フェニル-1-ピペリジンカルボキサミド

## 【化56】

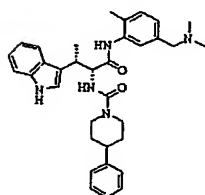


## 【0096】

## 実施例39

N-((1R, 2S)-1-(((5-((ジメチルアミノ)メチル)-2-メチルフェニル)アミノ)カルボニル)-2-(1H-インドール-3-イル)プロピル)-4-フェニル-1-ピペリジンカルボキサミド

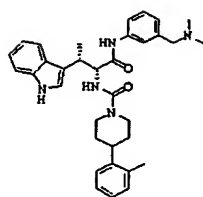
## 【化57】



## 実施例40

N-((1R, 2S)-1-(((3-((ジメチルアミノ)メチル)フェニル)アミノ)カルボニル)-2-(1H-インドール-3-イル)プロピル)-4-(2-メチルフェニル)-1-ピペリジンカルボキサミド

## 【化 58】



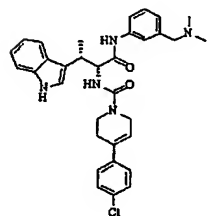
$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm: 1.33 (d,  $J = 6.8$  Hz, 3 H), 1.37 – 1.51 (m, 2 H), 1.60 (m, 2 H), 2.14 (s, 6 H), 2.31 (s, 3 H), 2.74 – 2.92 (m, 3 H), 3.30 (s, 2 H), 3.60 – 3.65 (m, 1 H), 4.16 (dd,  $J = 22.8, 14.0$  Hz, 2H), 4.66 (t,  $J = 8.4$  Hz, 1 H), 6.45 (d,  $J = 8.5$  Hz, 1 H), 6.89 – 7.18 (m, 8 H), 7.26 – 7.29 (m, 2 H), 7.37 – 7.39 (m, 1 H), 7.42 (s, 1 H), 7.62 (d,  $J = 7.8$  Hz, 1 H), 9.81 (s, 1 H), 10.80 (d,  $J = 2.0$  Hz, 1 H).

LC/MS (ESI)  $m/z$  552 ( $M+H^+$ ).

## 実施例41

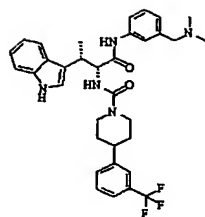
4-(4-クロロフェニル)-N-((1R,2S)-1-(((3-((ジメチルアミノ)メチル)フェニル)アミノ)カルボニル)-2-(1H-インドール-3-イル)プロピル)-3,6-ジヒドロ-1(2H)-ピリジンカルボキサミド

## 【化 59】



## 実施例42

N-((1R,2S)-1-(((3-((ジメチルアミノ)メチル)フェニル)アミノ)カルボニル)-2-(1H-インドール-3-イル)プロピル)-4-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)-1-ペリジンカルボキサミド

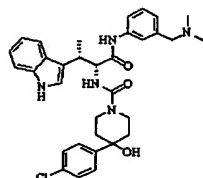


【0097】

## 実施例43

4-(4-クロロフェニル)-N-((1R,2S)-1-(((3-((ジメチルアミノ)メチル)フェニル)アミノ)カルボニル)-2-(1H-インドール-3-イル)プロピル)-4-ヒドロキシ-1-ピペリジンカルボキサミド

【化60】



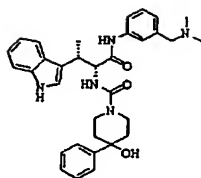
$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 1.58 (d,  $J = 7.1$  Hz, 3 H), 1.65 – 2.04 (m, 5 H), 2.32 (s, 6 H), 3.19 – 3.34 (m, 2 H), 3.46 (s, 2 H), 3.54 – 3.63 (m, 1 H), 3.78 – 3.93 (m, 2 H), 4.81 (t,  $J = 8.4$  Hz, 1 H), 5.54 (brd,  $J = 7.6$  Hz, 1 H), 6.96 (d,  $J = 6.9$  Hz, 1 H), 7.03 (s, 1 H), 7.07 – 7.18 (m, 5 H), 7.30 – 7.37 (m, 5 H), 7.73 (brs, 1 H), 7.77 (d,  $J = 7.8$  Hz, 1 H), 8.65 (brs, 1 H).

LC/MS (ESI)  $m/z$  588 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ).

## 実施例44

N-((1R,2S)-1-(((3-((ジメチルアミノ)メチル)フェニル)アミノ)カルボニル)-2-(1H-インドール-3-イル)プロピル)-4-ヒドロキシ-4-フェニル-1-ピペリジンカルボキサミド

## 【化 6 1】



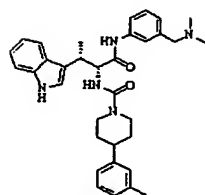
$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 1.57 (d,  $J = 7.1$  Hz, 3 H), 1.64 – 1.74 (m, 3 H), 1.91 (td,  $J = 12.9, 4.6$  Hz, 1 H), 2.02 (td,  $J = 12.9, 4.6$  Hz, 1 H), 2.19 (s, 6 H), 3.26 (td,  $J = 12.9, 2.2$  Hz, 1 H), 3.30 (s, 2 H), 3.34 (td,  $J = 12.9, 2.2$  Hz, 1 H), 3.56 – 3.64 (m, 1 H), 3.82 (brd,  $J = 12.9$  Hz, 1 H), 3.93 (brd,  $J = 12.9$  Hz, 1 H), 4.83 (t,  $J = 8.3$  Hz, 1 H), 5.52 (brd,  $J = 7.6$  Hz, 1 H), 6.94 (d,  $J = 7.6$  Hz, 1 H), 7.01 (s, 1 H), 7.09 – 7.45 (m, 11 H), 7.68 (brs, 1 H), 7.79 (d,  $J = 7.8$  Hz, 1 H), 8.39 (brs, 1 H).

LC/MS (ESI)  $m/z$  554 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ).

## 実施例45

N-((1R,2S)-1-(((3-((ジメチルアミノ)メチル)フェニル)アミノ)カルボニル)-2-(1H-インドール-3-イル)プロピル)-4-(3-メチルフェニル)-1-ピペリジンカルボキサミド

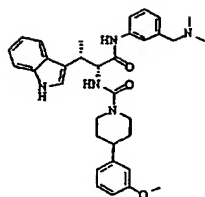
## 【化 6 2】



## 実施例46

N-((1R,2S)-1-(((3-((ジメチルアミノ)メチル)フェニル)アミノ)カルボニル)-2-(1H-インドール-3-イル)プロピル)-4-(3-メトキシフェニル)-1-ピペリジンカルボキサミド

## 【化 6 3】

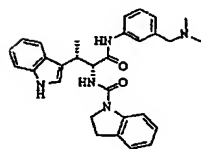


## 【0098】

## 実施例47

N-((1R,2S)-1-(((3-((ジメチルアミノ)メチル)フェニル)アミノ)カルボニル)-2-(1H-インドール-3-イル)プロピル)-1-インドリンカルボキサミド

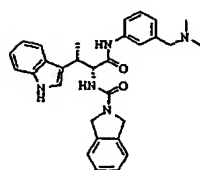
## 【化 6 4】



## 実施例48

N-((1R,2S)-1-(((3-((ジメチルアミノ)メチル)フェニル)アミノ)カルボニル)-2-(1H-インドール-3-イル)プロピル)-1,3-ジヒドロ-2H-イソインドール-2-カルボキサミド

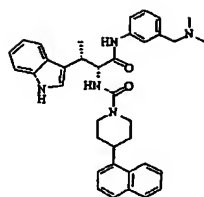
## 【化 6 5】



## 実施例49

N-((1R,2S)-1-(((3-((ジメチルアミノ)メチル)フェニル)アミノ)カルボニル)-2-(1H-インドール-3-イル)プロピル)-4-(1-ナフチル)-1-ピペリジンカルボキサミド

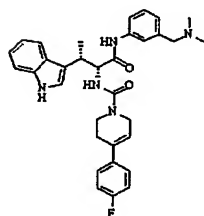
## 【化 6 6】



## 実施例50

N-((1R, 2S)-1-(((3-((ジメチルアミノ)メチル)フェニル)アミノ)カルボニル)-2-(1H-インドール-3-イル)プロピル)-4-(4-フルオロフェニル)-3,6-ジヒドロ-1(2H)-ピリジンカルボキサミド

## 【化 6 7】

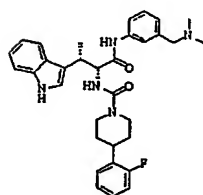


## 【0099】

## 実施例51

N-((1R, 2S)-1-(((3-((ジメチルアミノ)メチル)フェニル)アミノ)カルボニル)-2-(1H-インドール-3-イル)プロピル)-4-(2-フルオロフェニル)-1-ピペリジンカルボキサミド

## 【化 6 8】



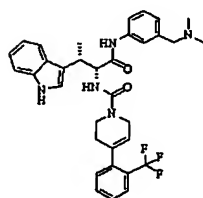
## 実施例52

N-((1R, 2S)-1-(((3-((ジメチルアミノ)メチル)フェニル)アミノ)カルボニル)-2-



(1H-インドール-3-イル)プロピル)-4-(2-(トリフルオロメチル)フェニル)-3,6-ジヒドロ-1(2H)-ピリジンカルボキサミド

## 【化69】



## 【0100】

## 製剤例1

(1) 実施例1で得られた化合物	50.0mg
(2) ラクトース	34.0mg
(3) トウモロコシ澱粉	10.6mg
(4) トウモロコシ澱粉(のり状)	5.0mg
(5) ステアリン酸マグネシウム	0.4mg
(6) カルボキシメチルセルロースカルシウム	20.0mg
計	120.0mg

常法に従い、上記(1)～(6)を混合後、錠剤機により打錠し、錠剤を得る。

## 【0101】

## 実験例1 125I-ソマトスタチン結合阻害率の測定

W002/16350に記載のヒト・ソマトスタチンレセプター2発現CHO細胞株、SSTR2-HS5-9を用いて、被検化合物の受容体結合阻害率(%)を求めた。

まず、SSTR2-HS5-9( $1 \times 10^9$ 個)を5mMEDTAを添加したリン酸緩衝生理食塩水(PBS-EDTA)に浮遊させ遠心した。細胞のペレットに細胞用ホモジネートバッファー(10mM NaHCO<sub>3</sub>、5mMEDTA、pH7.5)を10ml加え、ポリトロンホモジナイザーを用いてホモジネートした。400×gで15分間遠心して得られた上清をさらに100,000×gで

1時間遠心し、膜画分の沈澱物を得た。この沈澱物を2 mlのアッセイバッファ－[25 mM Tris-HCl、1 mM EDTA (エチレンジアミン四酢酸)、0.1% BSA (ウシ血清アルブミン)、0.25 mM PMSF (フェニルメチルスルホニルフルオリド)、1 µg/ml ペプスタチン、20 µg/ml ロイペプチン、10 µg/ml フォスフォラミドン、pH 7.5]に懸濁し、100,000×gで1時間遠心した。沈澱物として回収された膜画分を再び20 mlのアッセイバッファ－に懸濁し、分注して、-80℃で保存し、使用の都度解凍して用いた。

このようにして得られたSSTR2-HS5-9細胞の膜画分をアッセイ用バッファ－[25 mM Tris-HCl、1 mM EDTA (エチレンジアミン四酢酸)、0.1% BSA (ウシ血清アルブミン)、0.25 mM PMSF (フェニルメチルスルホニルフルオリド)、1 µg/ml ペプスタチン、20 µg/ml ロイペプチン、10 µg/ml フォスフォラミドン、pH 7.5]で希釈して3 µg/mlとし、チューブに173 µlずつ分注した。被検化合物を溶解したDMSO溶液2 µlと、200 pMの放射標識化ソマトスタチン-14 (125 I-ソマトスタチン-14:アマシャム社製) 25 µlとを同時に添加した。最大結合量を測定するために、DMSO 2 µlと200 pMの125 I-ソマトスタチン25 µlとを添加した反応液を調製した。また、非特異的結合を測定するために、100 µMのソマトスタチンのDMSO溶液 2 µlと200 pMの125 I-ソマトスタチン-14の溶液 25 µlとを添加した反応液も同時に調製した。25℃で60分間反応させた後、ポリエチレンイミン処理したワットマングラスフィルター (GF-B) を用いて反応液を吸引ろ過した。ろ過後、γ-カウンターを用いてろ紙上に残った125 I-ソマトスタチン-14の放射活性を測定した。下式により、各被検化合物 (10<sup>-6</sup>M) の結合阻害率 (%) を求めた。結果を[表1]に示す。

$$(TB - SB) / (TB - NSB) \times 100$$

SB: 被検化合物を加えたときの放射活性

TB: 最大結合放射活性

NSB: 非特異結合放射活性

[表 1]

実施例番号	結合阻害率 (%)
1	98
2	100

これより、本発明の化合物 (I) は、ソマトスタチン受容体結合阻害作用を有することがわかる。

## 【0102】

## 実験例 2 グルカゴン分泌抑制作用試験 (ラット)

一晚絶食後のSDラット (雄性、7週齢) に被検化合物 (3mg/kg体重) を含む0.5%メチルセルロース懸濁液 (化合物投与群) または0.5%メチルセルロース懸濁液 (化合物非投与群) を経口投与し、120分後にインスリン (2U/kg体重、ノボノルディスク社) を皮下投与した。インスリン投与30分後にキャピラリーを用いてラット眼底静脈より採血し、遠心分離により血漿を分離した。得られた血漿中のグルカゴン濃度を、第一グルカゴンキット (第一アイソトープ) を用いて、ラジオイムノアッセイ法により測定した。また、無処置群として、化合物非投与群にインスリンを投与しない場合のラット血漿中のグルカゴン濃度を上記と同様に測定した。

化合物非投与群および化合物投与群のグルカゴン濃度と無処置群のグルカゴン濃度との差をそれぞれ算出し、「化合物非投与群のグルカゴン濃度と無処置群のグルカゴン濃度との差」を100%とした場合の「化合物投与群のグルカゴン濃度と無処置群のグルカゴン濃度との差」の百分率を「グルカゴン分泌 (% of control)」として求めた。結果を [表 2] に示す。

[表 2]

実施例番号	グルカゴン分泌 (% of control)
1	9.5

これより、本発明の化合物（I）は、グルカゴン過分泌抑制作用を有することがわかる。

【0103】

【発明の効果】

本発明化合物は、優れたソマトスタチン受容体結合作用を有し、毒性も低い。

したがって、本発明化合物は、哺乳動物の細胞内情報伝達系の異常（例、過度の亢進または抑制を伴う疾患など）、細胞増殖制御の異常を伴う疾患、ホルモン、増殖因子、生理活性物質などの産生および（または）分泌の異常を伴う疾患などに有用である。

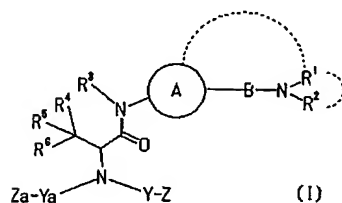
【書類名】 要約書

【要約】

【課題】 ソマトスタチン受容体結合阻害作用を有し、ソマトスタチンに關与する疾患等の予防・治療に有効な化合物を提供する。

【解決手段】 式

【化1】



[式中、環Aは置換基を有していてもよい芳香環を示し；

B、YおよびY aは、同一または異なって、結合手または主鎖の原子数1ないし6のスペーサーを示し；

R<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>は、同一または異なって、水素原子等を示し；

R<sup>3</sup>は、水素原子等を示し；

R<sup>4</sup>およびR<sup>5</sup>は、同一または異なって、水素原子等を示し；

R<sup>6</sup>は置換基を有していてもよいインドリル基を示し；

ZおよびZ aは、同一または異なって、水素原子、ハロゲン原子または置換基を有していてもよい環状基を示す。] で表される化合物もしくはその塩またはそのプロドラッグ。

【選択図】 なし

特願 2002-335661

出願人履歴情報

識別番号

[000002934]

1. 変更年月日  
[変更理由]  
住 所  
氏 名

1992年 1月22日  
住所変更  
大阪府大阪市中央区道修町四丁目1番1号  
武田薬品工業株式会社